

Aufbau 4-prenylierter Chinoline durch Suzuki-Kupplung mit Synthese der Naturstoffe Aurachin A und B

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

Laura Stief

Saarbrücken

2019

Tag des Kolloquiums: 22.11.2019

Dekan: Prof. Dr. G. Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Speicher

Prof. Dr. J. Jauch

Vorsitz: Prof. Dr. G. Jung

Akad. Mitarbeiter: Dr. M. Frotscher

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2015 bis Juli 2019 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

Zusammenfassung

Bei Aurachinen handelt es sich um Naturstoffe, die aus dem Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* isoliert wurden. Aurachine zählen zu den stickstoffhaltigen Heterocyclen und werden als Chinolinalkaloide bezeichnet, mittlerweile sind 13 Aurachine A–N isoliert. Je nach Substitutionsmuster der Aurachine liegt entweder die Chinolin- (Aurachin A und B) oder die 4-Chinolonstruktur (Aurachin C und D) zu Grunde. Einige Aurachine wie z.B. Aurachin C und D wurden auf ihre pharmakologische Aktivität untersucht und zeigten dabei gute Resultate. Bei den bisher bekannten Synthesestrategien wird das Aurachin B über eine reduktive Cyclisierung eines Nitroketons bzw. einer basenkatalysierten, aldoartigen Ringschlussreaktion eines Nitroketons aufgebaut.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Synthesestrategie zum Aufbau der Aurachine A und B entwickelt. Die Seitenkette des Aurachins B sollte über eine Suzuki-Kupplung mit dem Chinolingerüst verknüpft werden. Dabei handelt es sich bei der Seitenkette um eine Allylverbindung, die mit einem stickstoffhaltigen, aromatischen Heterocyclen umgesetzt wird. Suzuki-Kupplungen dieses Typs sind nicht literaturbekannt, so dass neben der reinen Naturstoffsynthese auch die Methodenentwicklung dieser Suzuki-Kupplung im Mittelpunkt der Dissertation steht. Das Aurachin A wird ausgehend von Aurachin B unter Sharpless Reaktionsbedingungen selektiv synthetisiert.

Summary

Aurachins are natural products which were isolated from the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*. Aurachins belong to the nitrogenous heterocycles and they are called quinolinealkaloids, meanwhile 13 aurachins A–N are isolated. Depending in the substitution pattern, aurachins either are based on the quinoline (aurachin A and B) or the 4-quinolone structure (aurachin C and D). Some aurachins such as aurachin C and D were investigated with respect to pharmacological activities and indicating good results. In the previously known synthetic strategies aurachin B is synthesized via reductive cyclization of a nitroketone or rather a alkaline catalysed aldol-type ring-closing reaction of a nitroketone.

Within the context of this work a new synthesis strategy to form aurachin A and B was developed. The side chain of aurachin B should be linked with the quinolineframework via a Suzuki coupling. This side chain is an allylic compound which reacts with a nitrogenous, aromatic heterocycle. Suzuki couplings of this type are unknown in literature. In addition to the synthesis of the natural product the method development for the Suzuki coupling is also a main focus of this PhD thesis. Aurachin A is then synthesised from aurachin B under selective Sharpless conditions.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	i
Inhaltsverzeichnis	iii
Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
1.1 Aurachine	3
2 Kenntnisstand	5
2.1 Strukturelle Grundlagen der Biosynthese der Aurachine.....	5
2.2 Chinoline und Chinolone	8
2.2.1 Chinoline	8
2.2.1.1 Pyridin- <i>N</i> -oxide.....	10
2.2.1.2 Chinolin- <i>N</i> -oxide.....	12
2.2.2 Chinolone und Hydroxychinoline	14
2.3 Synthese von Aurachin D und Derivaten	15
2.4 Biologische Testung	19
2.4.1 Biologische Aktivität von Aurachin D und Derivaten.....	19
2.4.2 Naphthochinone als Inhibitoren der Chinol/Fumarate Reduktase aus <i>Wolinella succinogenes</i>	20
2.4.3 Elektrochemische Detektion der Hemmstoffe der bakteriellen Cytochrom <i>bd</i> Oxidase	22
2.4.4 4-Chinolon- <i>N</i> -oxide als neue Wirkstoffe.....	24
2.5 Synthese von Aurachin B und Derivaten.....	26
2.5.1 Eigene Vorarbeit (Masterarbeit).....	26
2.5.2 Totalsynthese von Aurachin A (18) und B (17) nach Yokoshima und Fukuyama ..	29
2.5.3 Synthese von Aurachin B und H nach Enomoto <i>et al.</i>	31
2.6 Suzuki-Kupplung.....	33
2.6.1 Katalysezyklus.....	34
2.6.2 Boronsäureester versus Boronsäuren	35
2.6.2.1 Systematisch vergleichende Studie nach Lloyd-Williams <i>et al.</i> und Giralt <i>et al.</i>	35
2.6.2.2 Weitere Informationen zu Boronsäureestern und Boronsäuren	37
2.6.3 Katalysatorenübersicht	39
2.6.4 Aktive Palladiumspezies	40

2.6.4.1	Palladiumquelle mit Dibenzylidenaceton-Liganden und Zugabe von ein- oder zweizähligen Phosphinliganden	41
2.6.4.2	Palladiumacetat mit zweizähligen Phosphinliganden	43
2.7	<i>N</i> -Oxidation des Chinolingrundgerüsts	46
2.8	Literaturbekannte Suzuki-Kupplungen	47
2.8.1	Suzuki-Kupplungen mit Prenylboronsäureestern und Arylsystemen	47
2.8.2	Suzuki-Kupplungen mit Chinolinsystemen	48
2.8.2.1	Chinolinsysteme mit Aryl- bzw. Vinylboronsäure	48
2.8.2.2	Chinolinsystem mit Arylboronsäurepinakolester	49
2.8.2.3	Chinolinsysteme mit Alkylboronsäuren	50
2.8.3	Suzuki-Kupplungen mit Chinolin- <i>N</i> -oxiden und Boronsäuren	52
2.8.3.1	Pyridine und Pyridin- <i>N</i> -oxide mit Arylboronsäuren	52
2.8.3.2	Isochinolin- <i>N</i> -oxid mit Arylboronsäuren	53
2.8.3.3	Chinolin- <i>N</i> -oxid mit Boronsäuren	53
2.9	Schutzgruppen	54
2.10	Sharpless Epoxidierung	61
3	Zielsetzung und Syntheseplanung	64
4	Ergebnisse	70
4.1	Synthese der Aurachin D Derivate	70
4.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen zwischen dem 4-Bromchinolin- <i>N</i> -oxid und der Geranylboronsäure	72
4.3	Reaktivitätserhöhung am Chinolingerüst durch Einführung von Iod	73
4.3.1	Synthese des 4-Iod-2-methylchinolin- <i>N</i> -oxids (Modellsubstanz Typ 1)	75
4.4	Synthese des 4-Brom-2-methylchinolin- <i>N</i> -oxids (Modellsubstanz Typ 1)	76
4.5	Synthese des 4-Brom-3-hydroxychinolin- <i>N</i> -oxids (Modellsubstanz Typ 2)	77
4.5.1	Schutzgruppenstrategien	79
4.5.1.1	EOM-Schutzgruppe (EOM \triangleq Ethoxymethyl-)	79
4.5.1.2	Carbamoylschutzgruppe	80
4.5.1.3	Silylschutzgruppen	81
4.5.1.4	Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe (THP)	81
4.5.1.5	Acetylschutzgruppe	82
4.5.1.6	Ethylschutzgruppe	83
4.5.1.7	Methylschutzgruppe	86
4.5.1.8	Einführung der Schutzgruppe am Chinolingerüst vor der <i>N</i> -Oxidation	87

4.6	Synthese des Precursors 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin- <i>N</i> -oxid.....	88
4.7	Suzuki-Kupplungen und Schutzgruppenstrategien.....	89
4.7.1	Ethylschutzgruppe.....	89
4.7.2	Methylschutzgruppe.....	90
4.7.2.1	Katalysatoren-Liganden Screening.....	91
4.7.2.2	Abspaltung der Methylschutzgruppe.....	98
4.7.3	Nitrobenzylschutzgruppe.....	99
4.7.4	<i>Para</i> -Methoxybenzylschutzgruppe.....	101
4.7.4.1	Katalysatoren-Liganden Screening.....	102
4.7.4.2	Lösemittelscreening.....	110
4.7.4.3	Abspaltung der <i>para</i> -Methoxybenzylschutzgruppe.....	112
4.7.5	Suzuki-Kupplungen mit dem Geranylboronsäurepinakolester.....	117
4.8	Übertragung der bisherigen Ergebnisse auf die Aurachin B Synthese.....	120
4.8.1	Vergleich der Ausbeuten mit denen der Geranylboronsäure.....	124
4.8.2	Abspaltung der <i>para</i> -Methoxybenzylschutzgruppe → Aurachin B.....	125
4.9	Synthese von Geranylaurachin A.....	136
4.10	Synthese von Aurachin A.....	144
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	156
5.1	Modellsubstanzen Typ 1 und Typ 2.....	157
5.2	Geranylaurachin B Synthese.....	159
5.3	Aurachin B Synthese.....	161
5.4	Geranylaurachin A und Aurachin A Synthese.....	162
5.5	Ausblick.....	164
6	Experimenteller Teil.....	166
6.1	Allgemeine Angaben.....	166
6.2	Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern.....	169
6.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	171
6.4	Synthetisierte Verbindungen.....	181
	Danksagung.....	237
7	Literaturverzeichnis.....	238

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

Erläuterungen

Fettgedruckte Zahlen charakterisieren die im theoretischen und experimentellen Teil erwähnten Verbindungen und Strukturformeln.

Hochgestellte Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf die zitierten Literaturstellen und sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
aq	aquatisiert (wässrig)
Äq	Äquivalente
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bpin	Pinakolboronsäureester
B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboron
br s	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
CAN	Ammoniumcer(IV)nitrat
CD	Circulardichroismus
CyPF- <i>t</i> Bu	1-[2-(Dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di- <i>tert</i> -butylphosphine
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
ddd	Dublett von Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DDQH	2,3-Dichloro-5,6-dicyanohydroquinone
DET	Diethyltartrat
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester

DIOP	O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimethylsulfoxid
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
dt	Dublett von Triplett (Spektrenzuordnung)
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)
EE	Essigsäureethylester
EOM	Ethoxymethyl-
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HE	<i>n</i> -Hexan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HOAc	Essigsäure
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
IPA	Isopropanol
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
komb. m.	kombiniertes Multiplett (Spektrenzuordnung)

konz.	konzentriert
L	einzähniger Ligand
L-L	zweizähniger Ligand
M	molar, Molarität
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MIC	Minimal Inhibitory Concentration → Minimale Hemm-Konzentration (MHK)
N	normal, Normalität
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
n.a.	nicht auswertbar
n.b.	nicht bestimmbar
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NP	Nebenprodukt
PCy ₃	Tricyclohexylphosphine
Pd(dba) ₂	Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Pd(dppf)Cl ₂	(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II)dichlorid
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
PE	Petroleumbenzin
PG	Schutzgruppe (Protecting Group)
Ph	Phenyl

PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
PMBCl	<i>para</i> -Methoxybenzylchlorid
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
q	Quadruplett (Spektrenzuordnung)
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
SG	Schutzgruppe
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Synphos	6,6'-Bis(diphenylphosphino)-2,2',3,3'-tetrahydro-5,5'-bi-1,4-benzodioxin
Tab.	Tabelle
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFP	Tri(2-furyl)phosphin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TMS	Tetramethylsilan
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UHP	Carbamidperoxid (Urea Hydrogen Peroxide \triangleq H ₂ O ₂ -Harnstoff-Addukt)
verunr.	verunreinigt
wfr.	wasserfrei
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen

1 Einleitung

Alle biologischen Prozesse – sei es im menschlichen Körper oder in der Natur – sind chemischer Art. In Naturstoffen kommen vielfach Heterocyclen vor. In allen Reaktionen aus den lebensnotwendigen Bereichen, wie z.B. bei der Versorgung der Zellen mit Energie, bei der Übermittlung von Nervenimpulsen, beim Sehvorgang, der Metabolisierung von Substanzen im Körper oder bei der Übertragung von Erbinformationen sind zahlreiche heterocyclische Verbindungen beteiligt. Aus diesem Grund spielen sie für das tägliche Leben eine bedeutende Rolle auch ohne dabei direkt wahrgenommen zu werden. Es sollen nur die wichtigsten Anwendungsgebiete der heterocyclischen Verbindungen genannt werden, um ihre Bandbreite darzustellen: die Nukleinsäuren der DNA, verschiedene Enzyme, Cosubstrate und Vitamine sowie verschiedene Substanzen, die in der Landwirtschaft als Pestizide, in der Industrie und im Pharmabereich als Arznei- oder Wirkstoff eingesetzt werden.^[1]

Den Forschern Watson und Crick gelang 1953 die Entdeckung der Molekularstruktur der DNA (Desoxyribonukleinsäure). 1962 erhielten sie für ihre Arbeit den Nobelpreis. Durch diese strukturelle Aufklärung war nun erstmal bekannt, wie die Erbinformationen von Generation zu Generation weitergegeben werden. Die Nukleinsäuren, die als entsprechende Basenpaare in der Doppelhelixstruktur der DNA oder der RNA vorliegen, leiten sich von den stickstoffhaltigen aromatischen Heterocyclen Purin und Pyrimidin ab.^[2] Bei Purin handelt es sich um ein kondensiertes Ringsystem, das sich aus einem Pyrimidin- und einem Imidazolring zusammensetzt. Beide Ringsysteme enthalten jeweils zwei Stickstoffatome.^[3] Die Pyrimidine bestehen aus einem 6-gliedrigen Ring, der zwei Stickstoffatome beinhaltet.^[4]

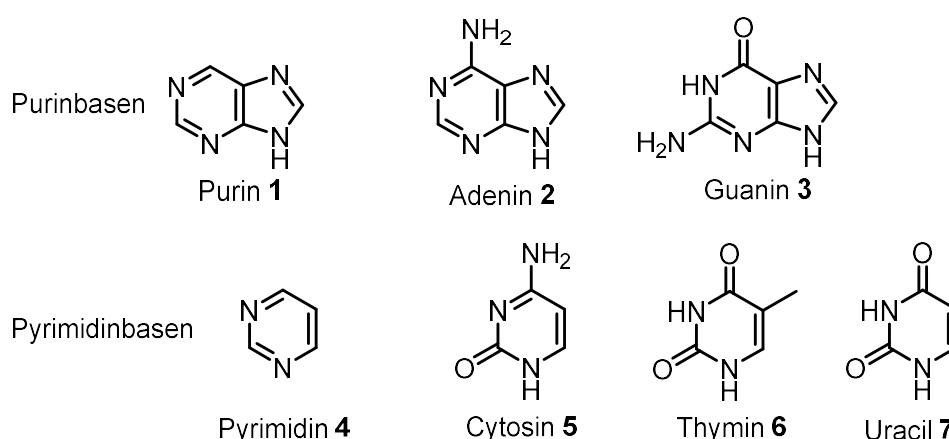
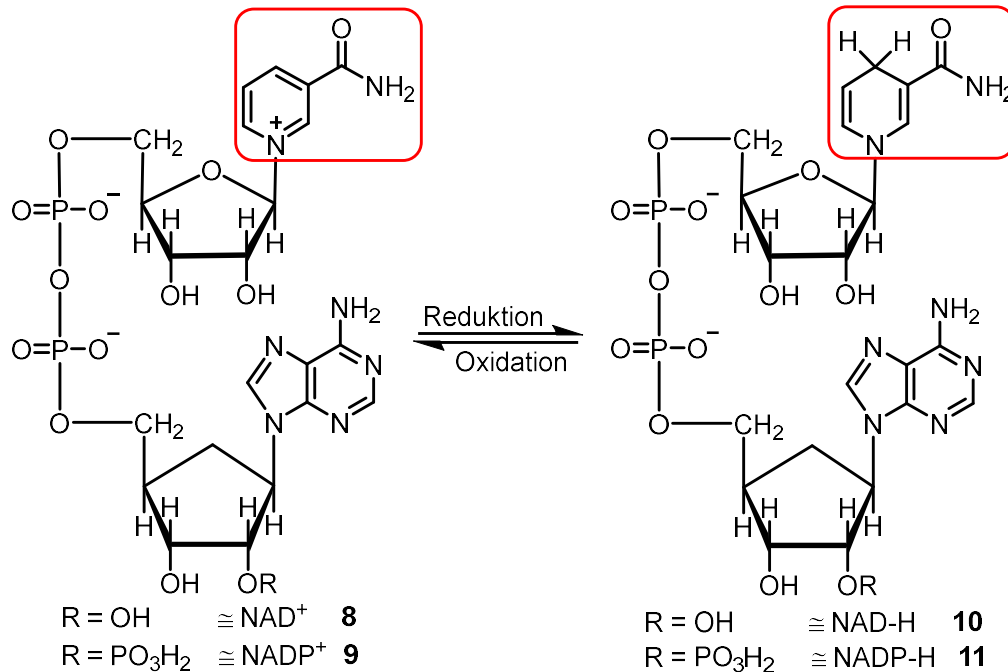


Abb. 1: Nukleinsäuren

Neben Enzymen, die eine reine Proteinstruktur besitzen wie z.B. das Chymotrypsin, gibt es auch eine Vielzahl von Molekülen, die parallel zur Proteinstruktur nicht peptidische Fragmente aufweisen. Diese Moleküle werden auch als Cosubstrate oder Cofaktoren bezeichnet. In

diesen Fällen ist es das Cosubstrat, das die Notwendige chemische Reaktion durch Wechselwirkung mit dem Substrat erleichtert. Die Reaktionen der Cosubstrate können in zwei Gruppen eingeteilt werden, zum einen in Oxidations und Reduktionsreaktionen und zum anderen in Übertragungsreaktionen. Die Mehrheit der Cosubstrate stellt Derivate von stickstoffhaltigen Heterocyclen dar.^[5]



Schema 1: NAD und NAD-H

Die beiden Coenzyme NAD (Nicotinamadenindinukleotid) und das Analog an einer Hydroxygruppe phosphorylierte NADP (Nicotinamadenindinukleotidphosphat) zählen zu den wichtigsten biologischen Wasserstoffübertragungsreagenzien. Enzyme die eine dieser beiden Gruppen (NAD, NADP) enthalten werden als Pyridin abhängige Dehydrogenasen bezeichnet. Zurzeit sind 150 Dehydrogenasen bekannt und keine andere Klasse von Cosubstraten kontrolliert so viele verschiedene Zellreaktionen. Für die Übertragungsreaktion ist der Nicotinamidrest, der entscheidene Teil des Moleküls, denn er kann in der oxidierten Pyridiniumionform vorliegen (Schema 1 linke Verbindung) oder in der reduzierten Dihydropyridinform (Schema 1 rechte Verbindung). Diese Struktur **10/11** wird erhalten, in dem Verbindung **8/9** mit einem Substrat reagiert, das ein Hydridion abgibt. Wie bei allen Enzymreaktionen ist auch dieser Prozess umkehrbar.^[5]

Die Flavin anhängigen Dehydrogenasen stellen eine andere wichtige Klasse der Dehydrogenasen dar. Die Aktivität des Flavins beruht auf dem kondensierten dreigliedrigen stickstoffhaltigem Heterocyclen Isoalloxazin (**13**). Das Gleichgewicht der beiden tautomeren Strukturen von Alloxazin (**12**) und Isoalloxazin (**13**) liegt vollständig auf der Seite des Alloxazins (**12**). Trotzdem ist es möglich, die Struktur des Isoalloxazins (**13**) zu stabilisieren, in dem die Position an der das labile Wasserstoffatom sitzt, substituiert wird. Die Grundstruktur des Vitamins B₂

(**14**) basiert auf der Isoalloxazinstruktur **13**, für die Stabilisierung wird die Ritylgruppe am N-10 eingeführt.^[5] Durch Einführung einer Phosphatgruppe am endständigen Alkohol wird das Flavinmononucleotid (FMN) und in Kombination mit Adenosinmonophosphat wird das Flavindenindinukleotid (FAD) gebildet. Die Flavin Cosubstrate sind an zahlreichen Oxidations- und Reduktionsreaktionen im menschlichen Körper, wie z.B. der oxidativen Desaminierung oder der β -Oxidation von Fettsäuren beteiligt, dabei fungiert der Isoalloxazinring **13** als Redoxsystem.^[6]

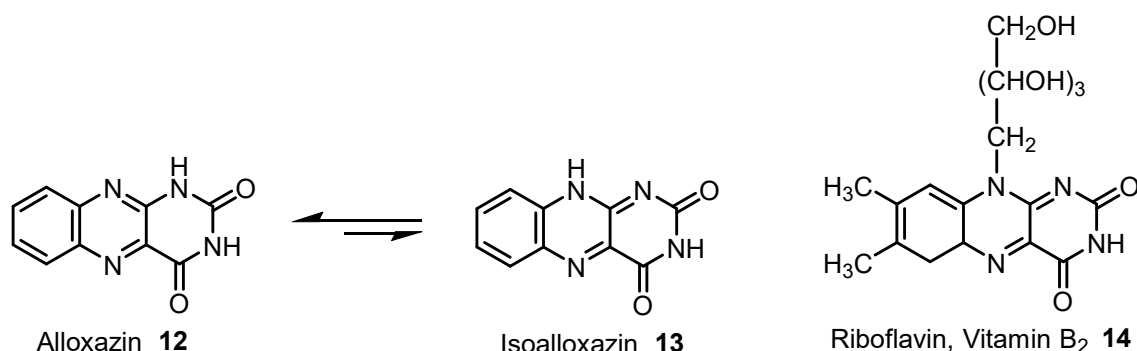


Abb. 2: Strukturformeln der Tautomeren Alloxazin (**12**) und Isoalloxazin (**13**) sowie Vitamin B₂ (**14**)

1.1 Aurachine

Im Metabolismus des Myxobakteriums *Stigmatella aurantiaca* strain Sg a15 werden die beiden strukturell nicht miteinander verwandten Antibiotika Stigmatellin^[7] und Myxalamiden^[8] synthetisiert. 1987 wurde von Höfle *et al.* eine dritte Gruppe von biologisch aktiven Substanzen identifiziert. Sie werden als Chinolinalkaloide klassifiziert und bekamen den Namen Aurachine.^[9] Die Aurachine zählen ebenfalls zu den stickstoffhaltigen Heterocyclen. Sie werden von Myxobakterien produziert und eine biologische Testung in der Arbeitsgruppe Müller *et al.* hat ergeben, dass verschiedene Aurachinderivate eine gewisse Aktivität gegen ausgewählte Bakterienstämme zeigen.^[10] Aus diesem Grund ist die Synthese dieser Verbindungen lohnenswert.

Bis jetzt wurden 13 Aurachine A–N isoliert. Während des Fermentationsprozesses konnten die Aurachine A (**18**), B (**17**) und C (**16**) als Hauptverbindungen ausgemacht werden, während die Aurachine D (**15**)–N nur in geringen Mengen vertreten sind. Höfle *et al.* optimierte die biochemische Herstellung und Isolierung der Aurachine A (**18**), B (**17**), C (**16**) und D (**15**), anschließend folgte die Identifizierung der physikalisch-chemischen sowie biologischen Eigenschaften.^[9]

Aurachine hemmen die mitochondriale Atmungskette,^[11] indem sie die Komplexe I und III^[12] sowie den Cytochrom *b₆/f*-Komplex^[13] und dadurch den Elektronentransport in der

Atmungskette hemmen.^[14] Da sie strukturell eine große Ähnlichkeit zu Vitamin K (**82**) aufweisen, überrascht diese Eigenschaft der Aurachine nicht.^[15] Außerdem besitzen die Aurachine sowohl eine antibakterielle als auch eine antimykotische Wirkung,^[9] des Weiteren haben sie die Fähigkeit, das Wachstum von Plasmodien zu hemmen. Bei Plasmodien handelt es sich um die Krankheitserreger von Malaria.^[16]

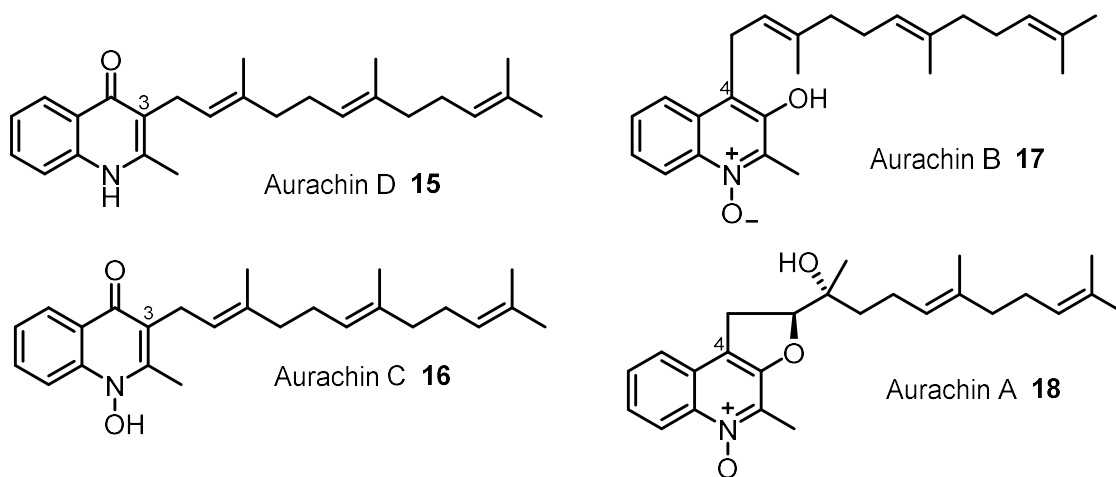


Abb. 3: Die ersten vier Vertreter der Aurachine

Beim heterocyclischen Grundgerüst der Aurachine handelt es sich um das Chinolon bzw. Chinolin System. Verschiedene auf dem Markt etablierte Arzneistoffe besitzen ein Grundgerüst, das dem der Aurachine ähnlich ist, z.B. ICI 56,780 (**19**) als Antimalariamittel.^[17] Nadifloxacin (**21**) ist ein Antibiotikum mit bakteriziden Eigenschaften. Es wird in Form von Cremes zur äußeren Behandlung von Akne eingesetzt.^[18] 2-*n*-Heptyl-4-hydroxychinolin-*N*-oxid (HQNO) (**20**) ist ein Atmungsketteninhibitor, der den Mitochondrienkomplex I und III blockiert. Außerdem inhibiert HQNO die Na⁺ abhängige Reaktion in dem NQR Komplex, der wiederum direkt an den Na⁺ Ausfluss aus den Zellen gekoppelt ist. Der NQR Komplex steht für die NADH-Quinone-Reduktase.^[19]

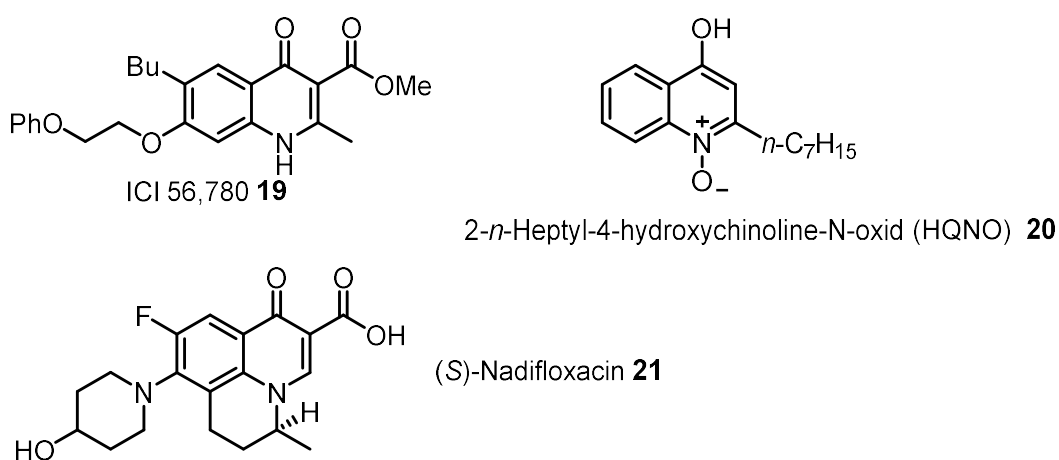


Abb. 4: Strukturen eines Antimalariawirkstoffes ICI 56,780 (**19**),^[17] von HQNO (**20**)^[19] und (S)-Nadifloxacin (**21**)^[18]

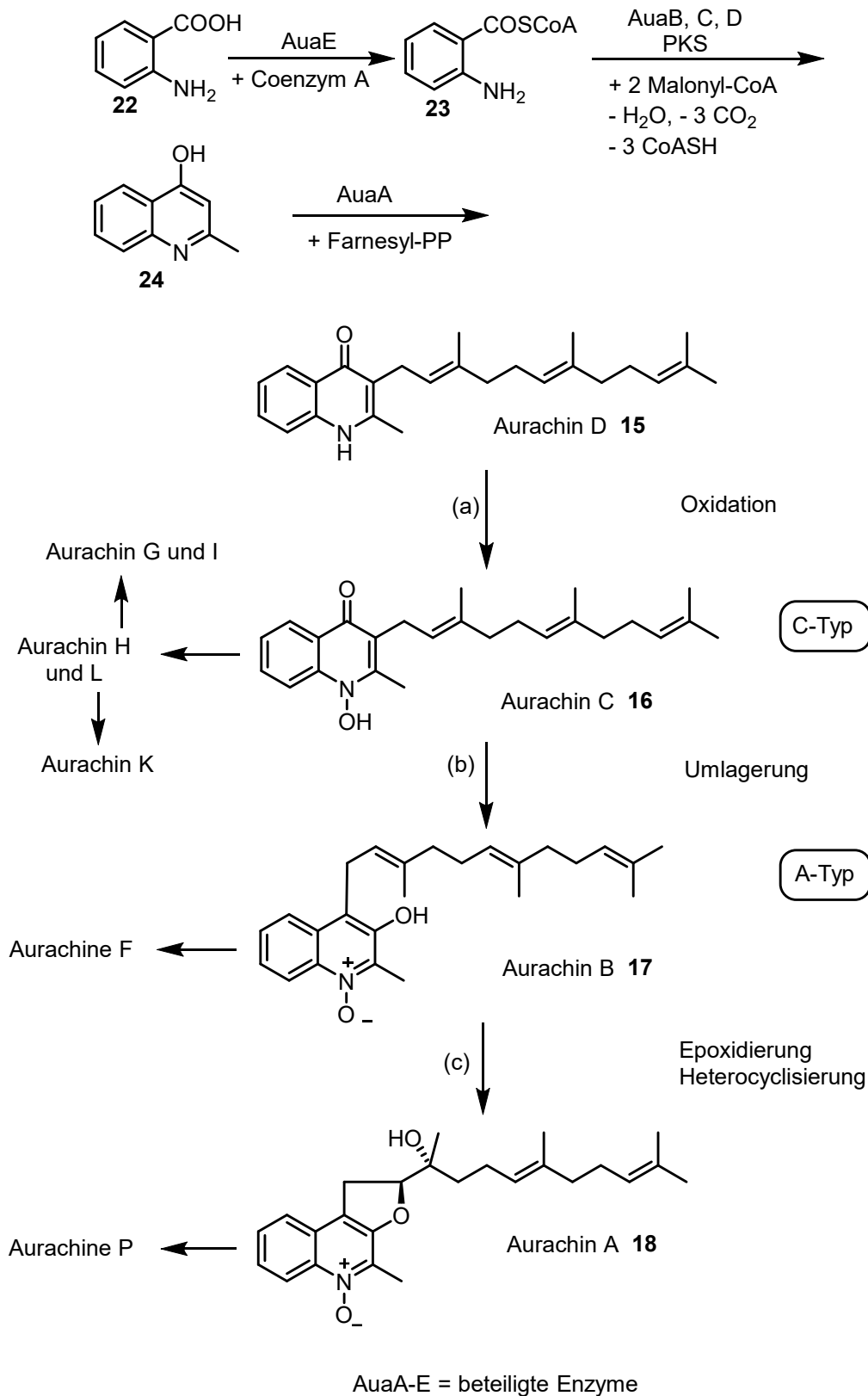
2 Kenntnisstand

2.1 Strukturelle Grundlagen der Biosynthese der Aurachine

Die Struktur der Aurachine ist geprägt von einem 4-Hydroxychinolin bzw. 4-Chinolon als heterocyclischem Grundgerüst (siehe Kapitel 2.2) und einer Farnesylseitenkette. Je nach Position der Farnesylseitenkette können die Aurachine in zwei unterschiedliche Strukturtypen unterteilt werden. Es gibt den A- und C-Typ. Beim A-Typ steht die Farnesylkette am C4-Kohlenstoffatom, und beim C-Typ am C3-Kohlenstoffatom. Die vier Hauptvertreter, die in der Biosynthese entstehen, sind die Aurachine A (**18**), B (**17**), C (**16**), D (**15**) (s. Abb. 3). Die Aurachine A (**18**) und B (**17**) gehören zu dem Strukturtyp A während die Aurachine C (**16**) und D (**15**) zu dem Strukturtyp C gehören. Fütterungsstudien haben gezeigt, dass sich die Aurachine des Strukturtyps C in die des Strukturtyps A umwandeln lassen.^[11]

Die biogenetischen Zusammenhänge der Aurachine wurden in umfangreichen Studien untersucht. Die Biosynthese der Aurachine verläuft über das 4-Hydroxy-2-methylchinolin (**24**), das durch Verlängerung der aktivierten Anthranilsäure **23**, durch zwei Malonyl-CoA Erweiterungseinheiten gebildet wird (Schema 2). Diese Reaktion wird durch den Typ III der Polyketidsynthase (PKS) katalysiert.^[20]

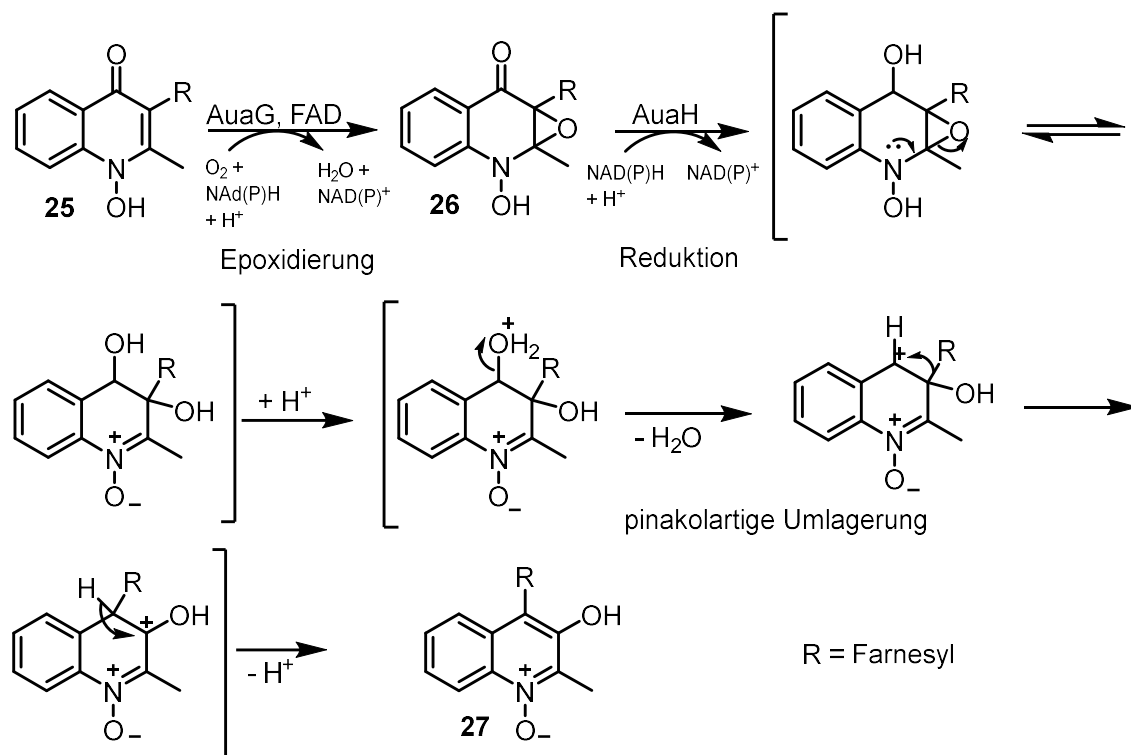
Bei Aurachin D (**15**) handelt es sich um das erste Aurachin in der Biosynthesesequenz. Eine Enzym-katalysierte *N*-Oxidation (a) und eine nachfolgende Verschiebung der Farnesylseitenkette (b) führt zu einer Umlagerung vom C-Typ zum A-Typ der Aurachine und somit zunächst zur Bildung des Aurachins B (**17**). Nach der Epoxidierung der 2',3'-Doppelbindung von Aurachin B (**17**) kommt es zu einem nukleophilen Angriff der OH-Gruppe und einer damit verbundenen Heterocyclisierung (c), somit wird Aurachin A (**18**) erhalten (Schema 2).^[11]



Schema 2: Die Aurachinbiosynthese mit Anthranilsäure (**22**) als Starter^{[21],[15]}

Es wird angenommen, dass die Umwandlung des C-Typs in den A-Typ durch eine pinakolar-tige Umlagerung zustande kommt, die nach der 2,3-Epoxidierung von **25** und der

anschließenden Reduktion des gebildeten Intermediates verläuft. Der postulierte Mechanismus ist in Schema 3 gezeigt.^{[11],[22],[21]}



Schema 3: Postulierter Mechanismus der Umlagerung vom C-Typ zum A-Typ^[11]

Neben den hier wichtigsten vorgestellten Strukturen der Aurachine sind noch weitere bekannt, die der Aurachine F–I sowie die Aurachine K, L und P. Diese Strukturen lassen sich von den vier Hauptstrukturen A–D (**15–18**) ableiten. Durch Optimierung des Fermentationsprozesses des Myxobakteriums *Stigmatella aurantiaca* durch Zugabe von Phosgen und Natriumazid konnte das Aurachin E identifiziert werden.^[16] Neben den bereits genannten Aurachinen, die aus dem Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* isoliert wurden,^[21] konnten die Aurachine Q und R aus der Gattung der *Rhodococcus* sp. strain Acta 2259 isoliert werden. Aurachin Q entspricht dem Aurachin D (**15**) mit einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4' und 5'. Aurachin R ist analog zu Aurachin C (**16**) mit ebenfalls einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4' und 5'.^[23] Aus der Gattung des *Rhodococcus erythropolis* strain JCM6824 konnte das Aurachin RE isoliert werden. Aurachin RE ist dem Aurachin C (**16**) sehr ähnlich. In Position 9' besitzt das Aurachin RE jedoch eine Hydroxygruppe anstelle eines Wasserstoffatoms. Das Aurachin RE besitzt weitreichende und starke antimikrobiologische Eigenschaften vor allem gegenüber grampositiven Bakterien.^[24] 2017 gelang die Isolierung des Aurachins SS aus der Gattung des *Streptomyces* sp. strain NA04227. Aurachin SS weist neue Typusmerkmale auf wie z.B. die Methoxygruppe in Position 4 oder die verkürzte Geranylseitenkette in Position 3 sowie das N-Oxid.^[25]

Bei den heterocyclischen Grundstrukturen der Aurachine handelt es sich um die Chinolin- bzw. Chinolonstruktur. Sie werden in Kapitel 2.2 näher erläutert.

2.2 Chinoline und Chinolone

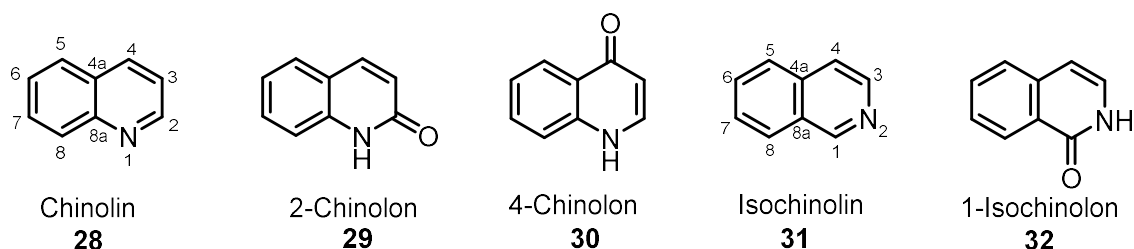


Abb. 5: Chinolin, Chinolon und Isochinolin und die jeweiligen Derivate

2.2.1 Chinoline

Die Struktur des Chinolins (**28**), auch als Azanaphthalin oder Benzo[*b*]pyridin bezeichnet, lässt sich formal vom Naphthalin ableiten, in dem eine der α -CH-Gruppen durch ein N-Atom ersetzt wird. Es handelt sich um einen benzokondensierten Heterocyclus, bei dem Pyridin (**45**) als heterocyclische Komponente dient. Deshalb haben Chinoline (**28**) im Hinblick auf ihre Molekülgeometrie, ihre Bindungsparameter, und ihre spektroskopischen Daten viel Ähnlichkeit zu Naphthalin und Pyridin. Aus diesem Grund werden auch Parallelen bei Additions- und Substitutionsreaktionen erwartet, allerdings beeinflusst der ankondensierte Benzolring, sowohl die Position als auch die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu Naphthalin und Pyridin. Das N-Atom im Chinolin (**28**) kann – ebenso wie im Pyridin – Protonierungs-, Alkylierungs-, Acylierungsreaktionen eingehen oder durch eine Persäure zum *N*-Oxid oxidiert werden.^[26]

Experimentell wurde bestimmt, dass die Kohlenstoffatome im Chinolin (**28**) nach folgender Reihenfolge reagieren: C-8 > C-5/C-6 > C-7 > C-3, wobei Substitutionen bevorzugt am höher aktivierten Benzolring ablaufen.^[26]

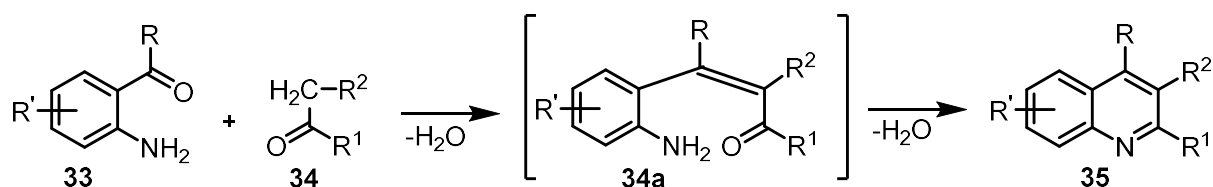
Nukleophile aromatische Substitutionsreaktionen laufen vergleichsweise einfach ab. Bei der Chichibabin-Reaktion, als Beispiel für eine Umsetzung mit Nukleophilen, erfolgt die Reaktion in dem Ring, der das Heteroatom enthält an C2- oder C4-Position. Sowohl die elektrophile als auch die nukleophile aromatische Substitution laufen im Vergleich zu Pyridin, auf Grund der zusätzlichen Stabilisierung des Additionsproduktes durch den ankondensierten Benzolring, schneller ab.^[26]

Das unsubstituierte Chinolin (**28**) kommt in der Natur als Reinverbindung eher selten vor. Allerdings prägt die Chinolin-Grundstruktur zahlreiche Naturstoffe, die vor allem als Alkaloide in vielen Pflanzen vorhanden sind wie z.B. Chinin. Es ist ein Alkaloid aus der Chinarinde, welches

unter anderem zur Behandlung von Malaria verwendet wird^[26] oder als Ligand in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden kann.^[27]

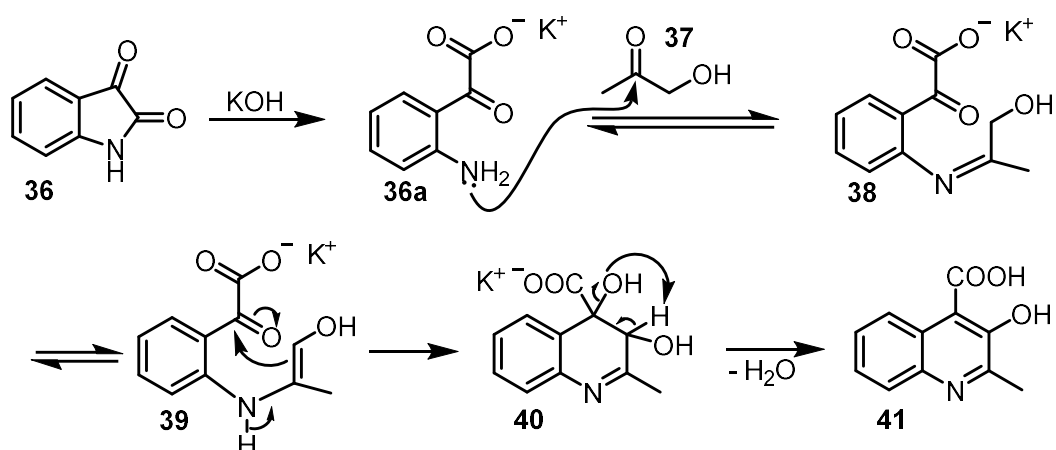
Retrosynthetisch analysiert gibt es verschiedene Möglichkeiten, substituierte Chinoline aufzubauen. Für die Synthese von Chinolinen werden im Allgemeinen Aminoaromaten oder *ortho* substituierte Aminoaromaten verwendet, die mit reaktiven Verbindungen wie Carbonylverbindungen oder Alkenen umgesetzt werden. Die neueren Methoden zum Aufbau des Chinolingrundgerüsts verwenden häufig metallkatalysierte Reaktionen.^{[26],[28]}

In der Friedländer Synthese wird ein *o*-Aminoarylketon bzw. -aldehyd **33** in einer Cyclokondensationsreaktion mit einem Aldehyd bzw. Keton **34**, das in α -Position eine CH_2 -Gruppe besitzt, über ein *o*-Aminocinnamoyl-Intermediat **34a** zu dem substituierten Chinolin **35** umgesetzt.^[26]



Schema 4: Friedländer-Synthese

Die Pfitzinger Synthese ist die wichtigste Spezialform der Friedländer Synthese.^[26] Sie stellt den ersten Schritt für die Herstellung des Precursors für die Naturstoffsynthese von Aurachin B (**17**) und A (**18**) dar. Aus diesem Grund wird der Mechanismus kurz vorgestellt (siehe Schema 5).



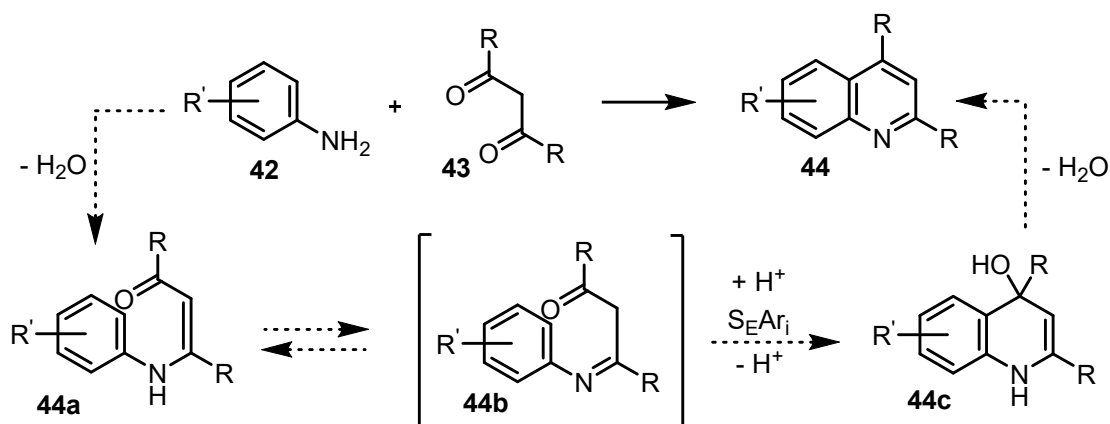
Schema 5: Mechanismus der Pfitzinger Reaktion

Durch die Reaktion von Isatin (**36**) mit einer Base, wie z.B. Kaliumhydroxid, wird die Amidbindung hydrolysiert, dadurch wird der Ring geöffnet. Es bildet sich die Isatinsäure **36a**, als α -Ketosäure. Daraufhin greift das Stickstoffatom nukleophil am Hydroxyaceton (**37**) an und es bildet sich das Imin **38** aus. Dieses kann zum Enamin **39** tautomerisieren. Im nächsten Schritt kommt es zur Cyclokondensationsreaktion, in der das Enamin **39** an der α -Carbonylgruppe

angreift und den 6-Ring **40** ausbildet. Durch die Abspaltung von Wasser im nächsten Schritt wird die Aromatizität des 6-Rings wiederhergestellt und die Chinolincarbonsäure **41** bildet sich aus.^[26]

Die Combes Synthese basiert auf einer intramolekularen elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion, die wiederum zu den klassischen heterocyclischen Synthesen gehört.

Dabei reagieren in stark saurem Medium primäre Arylamine **42** mit einer freien *ortho* Position mit β -Diketonen bzw. β -Keto-Aldehyden **43** zu einem β -Enaminons **44a**, welches zum *N*-Arylimin **44b** tautomerisiert. Nachdem die C-O Doppelbindung protoniert wurde, kommt es zu einer intramolekularen Hydroxyalkylierung zu **44c**, welche nach dem S_EAr_i Mechanismus verläuft. Durch anschließende Dehydratisierung wird das Chinolin **44** gebildet. Bei der Verwendung von unsymmetrischen β -Dicarbonylverbindungen kann die Regioselektivität der Produktbildung über die Säurestärke des Reaktionsmediums und über die Reaktionstemperatur gesteuert werden.^[26]

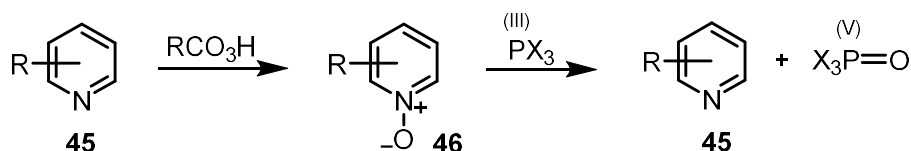


Schema 6: Combes Synthese

Die Literatur zu Chinolin-*N*-oxiden (**57**) ist äußerst dürrig. Da die Substanzklasse der Pyridin-*N*-oxide (**46**) wesentlich besser untersucht ist, wird zunächst kurz auf diese Verbindungen eingegangen. Viele dieser Methoden bzw. Prinzipien sollten aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zum Chinolin-*N*-oxid (**57**) auch auf dieses übertragbar sein.

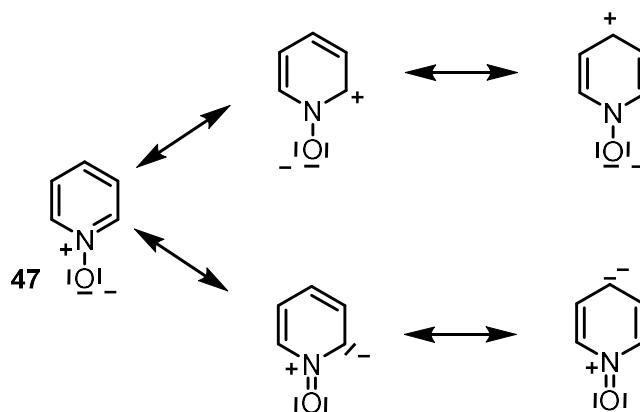
2.2.1.1 Pyridin-*N*-oxide

Die Pyridin-*N*-oxide **46** stellen stabile und polare Derivate der Pyridine (**45**) dar und werden als hilfreiche Intermediate in der organischen Synthese angesehen. In der Regel wurden zur Herstellung die entsprechenden Pyridine **45** mit einer Persäure zum Pyridin-*N*-oxid **46** oxidiert. Das *N*-Oxid kann über eine Redoxreaktionen mit Phosphor(III)-verbindungen wie z.B. mit PCl_3 , $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ oder $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ wieder desoxygeniert werden.^{[29],[30]}



Schema 7: Synthese von Pyridin-*N*-oxiden **46** und ihre Spaltung

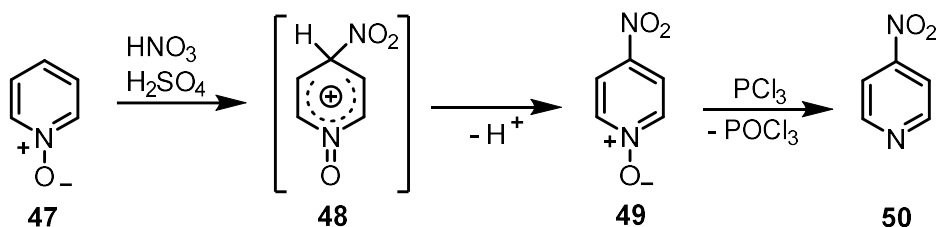
In Schema 8 sind die mesomeren Grenzformeln des Pyridin-*N*-oxids (**47**) dargestellt. Es kann sowohl elektrophile als auch nukleophile Substitutionsreaktionen eingehen, die bevorzugt an den Positionen 2 und 4 stattfinden.^[29]



Schema 8: Mesomere Grenzformeln des Pyridin-*N*-oxides

Während Pyridin-*N*-oxid (**47**) im Vergleich zu Pyridin (**45**) sehr leicht Nitrierungsreaktionen eingeht, werden bei den anderen elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktionen wie z.B. der Sulfonierung oder der Halogenierung sehr drastische Reaktionsbedingungen benötigt.^{[29],[30]}

In Schema 9 ist die Nitrierungsreaktion als Stellvertreter für eine elektrophile Substitutionsreaktion dargestellt. Zunächst bildet sich der σ -Komplex **48** aus. Nach der Eliminierung des Protons entsteht das 4-Nitropyridin-*N*-oxid (**49**). Im Anschluss wird das *N*-Oxid reaktiv abgespalten, so dass das 4-Nitropyridin (**50**) gebildet wird, welches durch eine direkte Substitutionsreaktion des Pyridins (**45**) nicht zugänglich wäre.^[29] Eine Nitrierung am Pyridin (**45**) selbst erfolgt in Position 3 zu 3-Nitropyridin und dies mit nur geringer Ausbeute.^[31]



Schema 9: Nitrierung mit anschließender *N*-Oxid Spaltung

2.2.1.2 Chinolin-*N*-oxide

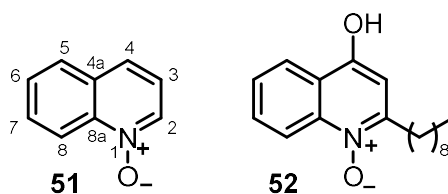
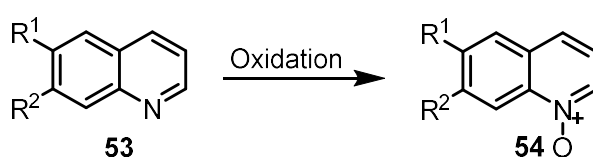


Abb. 6: Chinolin-*N*-oxid (**51**) und 4-Hydroxychinolin-*N*-oxid (**52**)

Die Chinolin-*N*-oxid (**51**) Struktur kommt in einigen Naturstoffen vor, des Weiteren werden Chinolin-*N*-oxide (**51**) auch als oxidierte Nebenprodukte bzw. als Metabolite beobachtet. Das 4-Hydroxychinolin-*N*-oxid **52** wurde aus dem Bakterienstamm der *Pseudomonas* isoliert und zeigt eine gewisse Aktivität gegen Malariaerreger.^[28]

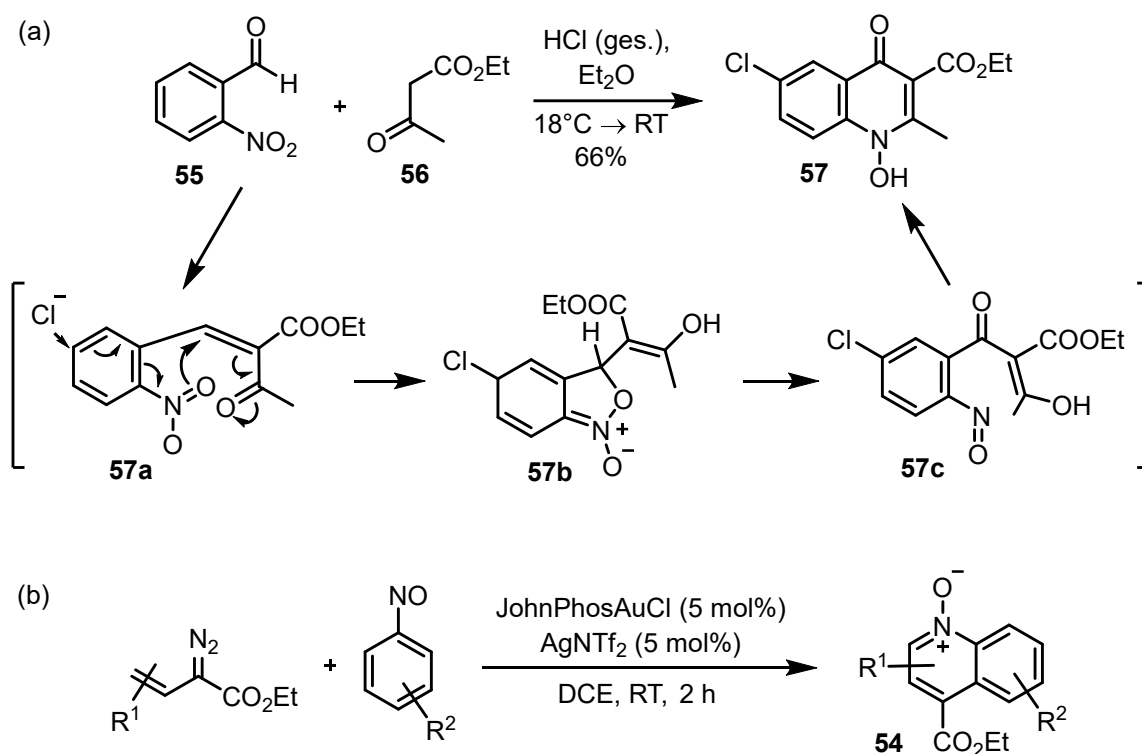
Über ¹³C-NMR Messungen wurde bestätigt, dass die Oxidgruppe des Chinolin-*N*-oxids (**51**) die C-Atome in α - und γ -Position elektronisch abschirmt, deswegen weisen diese beiden Positionen eine höhere Elektronendichte auf, als die entsprechenden Positionen im Chinolin (**28**). Aus diesem Grund gibt es zwischen Chinolin (**28**) und Chinolin-*N*-oxid (**51**) die gleiche Umkehr der elektronischen Verhältnisse wie zwischen Pyridin (**45**) und Pyridin-*N*-oxid (**47**).^[28]

Die Chinolin-*N*-oxide **54** können oxidativ aus dem entsprechenden Chinolin **53** synthetisiert werden. Als Reagenzien zur Oxidation wurde früher häufig Wasserstoffperoxid in Kombination mit Eisessig oder für spezielle Chinolinderivate Trifluoressigsäure verwendet. Neue Methoden verwenden den Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Komplex in Ameisensäure oder 3-Chlorperbenzoesäure. Der Vorteil dieses Reagenzes liegt darin, dass es sowohl bei Raumtemperatur als auch bei niedrigeren Temperaturen eingesetzt werden kann und als Feststoff gut handhabbar ist.^[28]



Schema 10: Oxidation des Chinolins zum Chinolin-*N*-oxid

Die Chinolin-*N*-oxide **54** können alternativ auch durch eine Ringschlussreaktion mit Nitroaromaten gebildet werden. Dazu wird der *o*-Nitrobenzaldehyd (**55**) mit der Enolform des Acetessigesters (**56**) umgesetzt. Durch den nukleophilen Angriff des Chlorids in Position 6 **57a** kommt es zur Ausbildung eines heterocyclischen Fünfrings **57b**, der im nächsten Schritt zur Rearomatisierung des Sechsrings wieder geöffnet wird **57c**. Im letzten Schritt kommt es zum erneuten Ringschluss, so dass Hydroxychinolin **57** ausgebildet wird (siehe Schema 11 a).^{[28],[32],[33]}



Schema 11: Chinolinbildung aus 2-Nitrobenzaldehyd (a) und Nitrosobenzol (b)

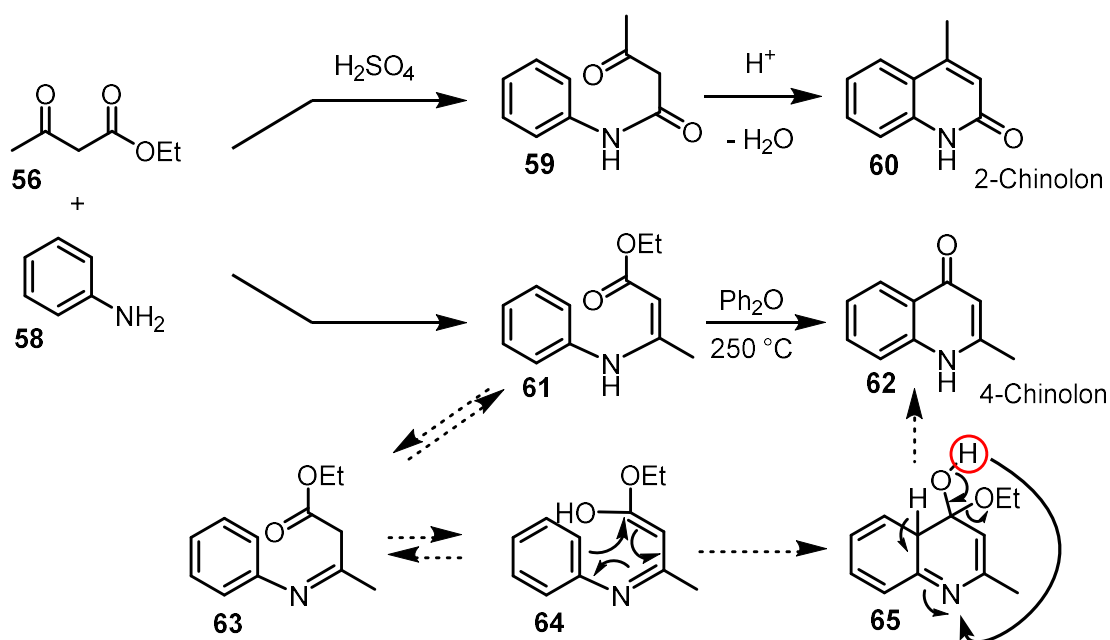
Chinolin-*N*-oxide **54** können auch aus Substraten, die bereits über eine Stickstoff-Sauerstoff-Bindung verfügen – wie z.B. der Kombination aus Nitrosobenzol mit β,γ -ungesättigten- α -Diazoestern – unter Gold Katalyse aufgebaut werden (siehe Schema 11 b).^[34]

Chinolin-*N*-oxide **51** werden auch als nukleophile Oxidationsmittel in der Übergangsmetallkatalysierten Oxidation von Alkinen und Allenen verwendet. Mit Gold als Katalysator werden durch die *N*-Oxide α -oxo-Gold-Carbene zugänglich.^[34]

Das negativ geladene Sauerstoffatom des Chinolin-*N*-oxides **51** wirkt sich auf die Elektronenverteilung im heteroaromatischen Ring aus, in dem das Sauerstoffatom, den delokalisierten Elektronen, die negative Ladung zur Verfügung stellt. Dadurch wird die regioselektive *ortho*-C-H Funktionalisierung begünstigt, so dass die Einführung von Substituenten in der *ortho*-Position und die gleichzeitige Abspaltung des Sauerstoffatoms über übergangsmetallkatalysierte Reaktionen leichter durchgeführt werden können.^[34]

2.2.2 Chinolone und Hydroxychinoline

In Abb. 5 wurden bereits zwei wichtige Derivate der Chinolone, das 2- bzw. das 4-Chinolon (**29**, **30**) gezeigt, wobei im Falle der Aurachine – und hier insbesondere für Aurachin D (**15**) bzw. C (**16**) – das 4-Chinolon (**30**) als strukturgebende Einheit interessant ist. Es gibt eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten für 4-Chinolone (**30**).^[35] Da die Aurachine C (**16**) und D (**15**) in der Dissertation von Lisa Dejon aus der Arbeitsgruppe Speicher über die Conrad-Limpach-Cyclisierung aufgebaut wurden, wird an dieser Stelle auf diesen Syntheseweg eingegangen. Bei der Conrad-Limpach-Cyclisierung (siehe Schema 12, unterer Reaktionsweg) werden primäre aromatische Amine wie z.B. Anilin (**58**) mit β -Ketoestern wie z.B. Acetessigester (**56**) zum β -Aminoacrylaten **61** umgesetzt, welche bei hohen Temperaturen zu den entsprechenden 4-Chinolonen **62** cyclisieren. Der Ringschluss läuft dabei wahrscheinlich über eine 6π -Elektrocyclisierung **64** und anschließenden σ -(1,7)-H-Shift **65** ab. Je nach Substitution des eingesetzten Ketoesters ist es außerdem möglich, 2,3-substituierte 4-Chinolone aufzubauen. Werden die gleichen Edukte unter stark sauren Bedingungen wie z.B. in Anwesenheit von H_2SO_4 umgesetzt, bilden sich β -Ketoanilide **59**, welche zu 2-Chinolonen **60** weiterreagieren (siehe Schema 12, oberer Reaktionsweg). Diese Synthese wird als Knorr-Synthese bezeichnet.^[26]



Schema 12: Knorr bzw. Conrad-Limpach Synthese von Chinolonen

Die Struktur der Chinolone lässt sich durch zwei tautomere Formen ausdrücken: zum einen als Keton, dem 4-Chinolon (**66**), wobei diese Struktur auch als Vinyloges eines Amids aufgefasst werden kann, und zum anderen als Phenol, dem 4-Hydroxychinolin (**67**) (siehe Abb. 7).^[35] Generell gilt, dass die spektroskopischen Eigenschaften eher durch die Keto-Form **66** geprägt werden, während die Phenol-Form **67** eher das Verhalten bei bestimmten Reaktionen erklärt.

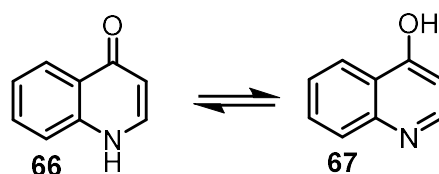


Abb. 7: Die tautomeren Formen 4-Chinolon (**66**) und 4-Hydroxychinolin (**67**)

2.3 Synthese von Aurachin D und Derivaten

Im Jahr 2013 hat sich Lisa Dejon im Rahmen ihrer Doktorarbeit im Arbeitskreis Speicher mit der Synthese von Aurachin D (**15**) und C (**16**) und deren Derivaten beschäftigt. Ihre Syntheseplanung orientierte sich an dem Retrosyntheseschema (Schema 13). Aurachin D (**15**) und seine Derivate sollten zuerst synthetisiert werden. Dabei sollte die Länge der Seitenkette variiert werden (siehe Abb. 8), um zu überprüfen, ob dies bei pharmakologischen Untersuchungen einen Einfluss auf die Aktivität der Substanz hat.^[10]

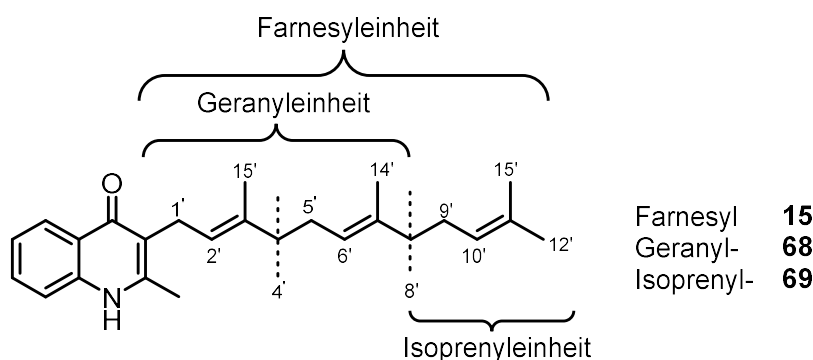
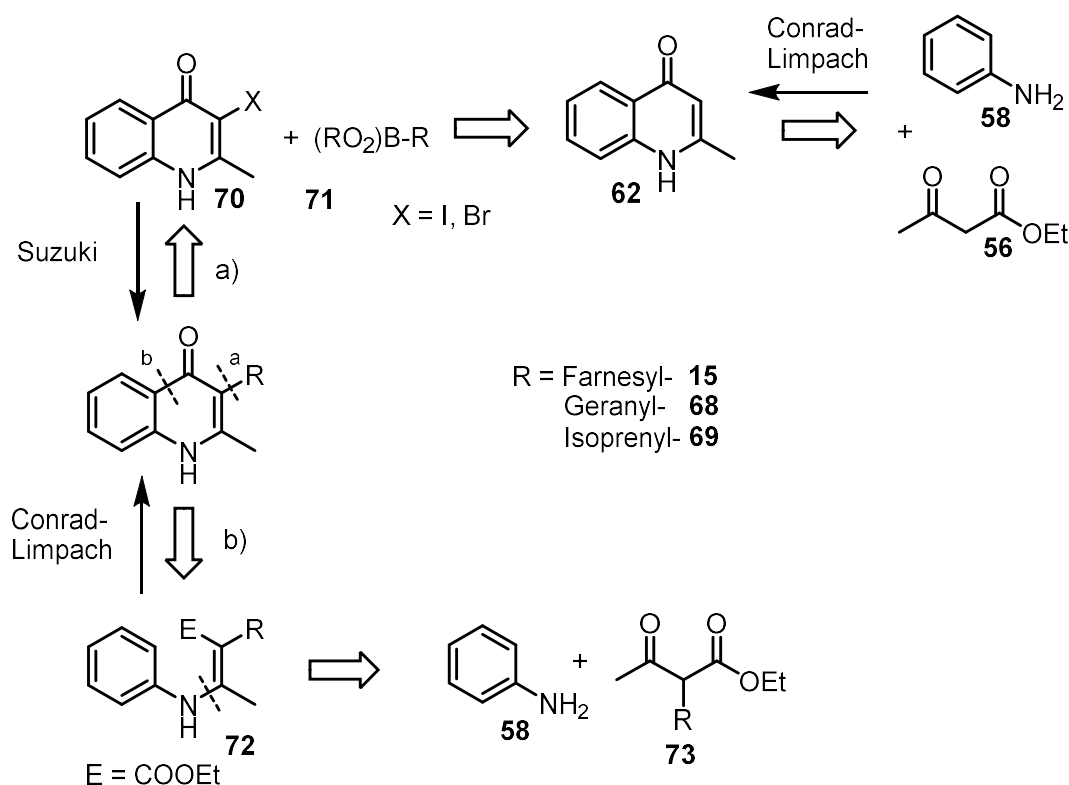


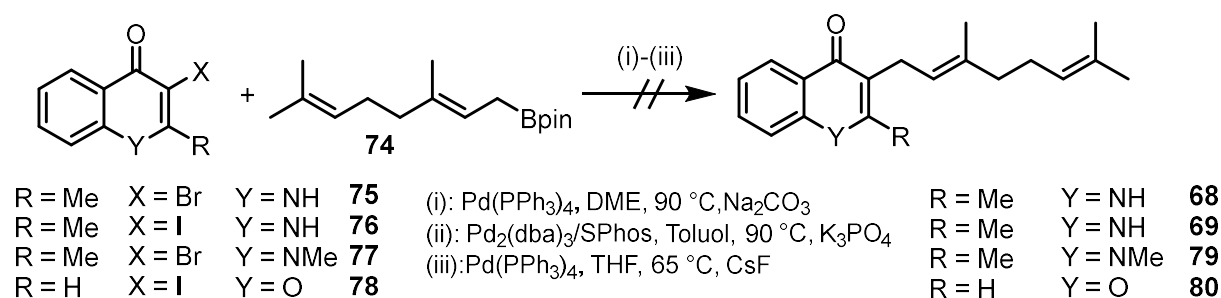
Abb. 8: Einteilung der ungesättigten Seitenketten in ihre Subeinheiten

Im Naturstoff steht in Position 3 ein Farnesylrest (**15**). Dieser Rest wurde jeweils um eine C₅-Isoprenyl-Einheit gekürzt, entsprechend Geranyl- (C₁₀) und Isoprenyl- (C₅) als ungesättigte Komponente. Dadurch entstehen verschiedene Derivate **68/69** von Aurachin D (**15**) (Abb. 8).

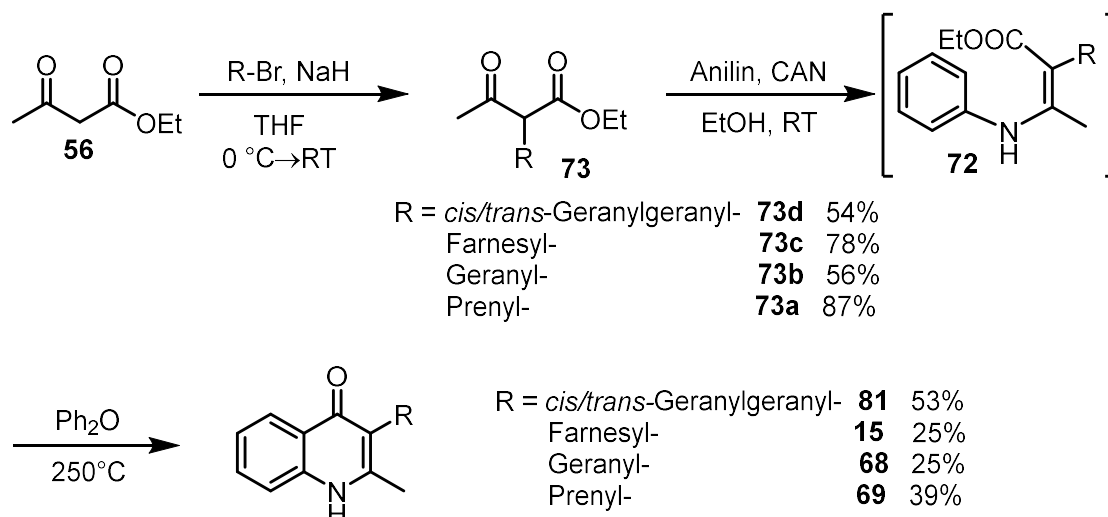
Das Retrosyntheseschema (Schema 13) schlägt zwei Vorgehensweisen für die Synthese der gewünschten Chinoline vor: Zum einen die Darstellung von Aurachin D (**15**) und Analoga durch Suzuki-Reaktion eines 3-funktionalisierten Chinolin-Precursors **70** und einer allylischen Boronsäure **71**. Auf diesem Weg wird zunächst der Heterocyclus aufgebaut und dann der benötigte Isoprenylrest eingeführt (Weg a). Zum anderen kann das Aurachin D (**15**) und seine Derivate auch durch Synthese eines 2-substituierten β-Ketoesters **73** und anschließende Conrad-Limpach-Cyclisierung mit Anilin (**58**) zum gewünschten Heterocyclus umgesetzt werden (Weg b).

**Schema 13:** Retrosynthese von Aurachin D (15)

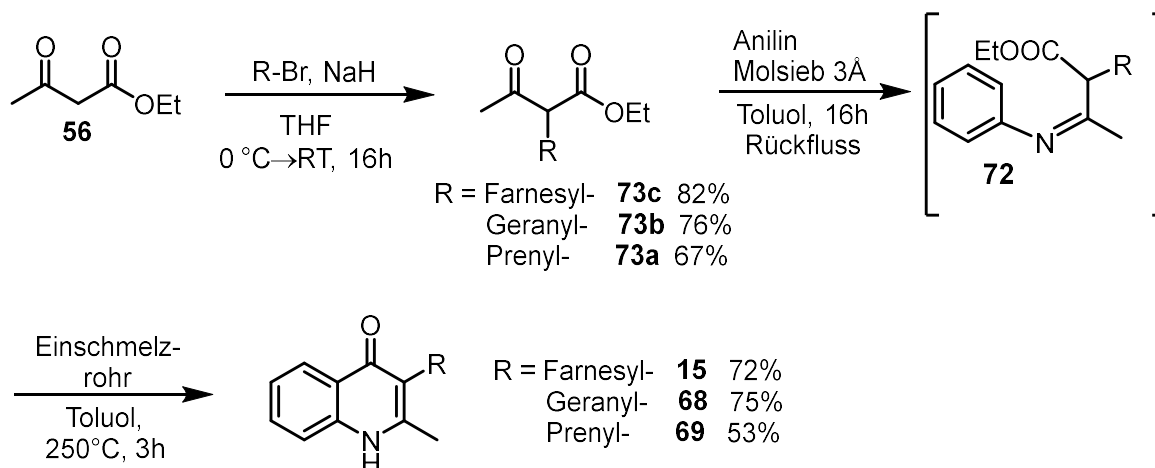
In ihrer Doktorarbeit hatte Lisa Dejon zunächst den Weg a über Suzuki-Kupplung gewählt. Es wurden unterschiedliche Bedingungen für die Suzuki-Kupplung von 3-Halochinolin-2(1H)-onen **75-78** mit Geranylboronsäureester **74** untersucht (Schema 14). Diese Untersuchungen haben jedoch zu keinem positiven Ergebnis geführt.^{[36],[10]}

**Schema 14:** Syntheseversuch von Geranylaurachin D (68) unter Suzuki-Bedingungen

Mit Syntheseweg b über die Conrad-Limpach-Cyclisierung ist es Lisa Dejon gelungen das Aurachin D (15) und die beiden kürzerkettigen Derivate in drei Stufen mit akzeptablen Ausbeuten herzustellen. Im ersten Schritt wird der substituierte β -Ketoester aus Acetessigster **56** und dem entsprechenden Bromid synthetisiert. Bei der Conrad-Limpach Methode wird durch Umsetzung mit Anilin (**58**) zunächst das jeweilige Enamin **72** gebildet. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung bei 250 °C erhitzt, damit sich das Cyclisierungsprodukt bildet.^[10]



Schema 15: Synthese von Aurachin D (**15**) und dessen Derivaten über die Conrad-Limpach-Cyclisierung



Schema 16: Aurachin D (**15**) Synthese nach Nay

Ungefähr zur gleichen Zeit hatte die Arbeitsgruppe von Nay eine nahezu identische Aurachin D (**15**) Synthese ebenfalls auf der Conrad-Limpach-Cyclisierung basierend entwickelt.^[37] Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten unterschieden sich nur geringfügig von Lisa Dejon (siehe Schema 16).

Da die biologische Aktivität bei längeren ungesättigten Seitenketten erhöht wird (Kapitel 2.4.1), war es von Interesse, die Seitenkette um eine weitere Isoprenyleinheit zu verlängern. Bei einer Seitenkette von 20 C-Atomen ähnelt dieses Derivat **81** noch stärker dem Phyllochinonen (**82**) (Vitamin K) (Abb. 9).

Das Geranylgeranyl Aurachin D (**81**) wurde in der Bachelorarbeit von Daniel Lamberty synthetisiert. Zunächst wird der β -Ketoester mit Geranylgeranyl-Seitenkette **73d** ausgehend von Farnesol in mehreren Stufen aufgebaut. Anschließend wird die Geranylgeranyl-Seitenkette mit

Anilin (**58**) in einer Conrad-Limpach-Cyclisierung zu dem Geranylgeranyl Aurachin D (**81**) umgesetzt (Schema 15).^[38] Die Ergebnisse der biologischen Testung stehen noch aus.

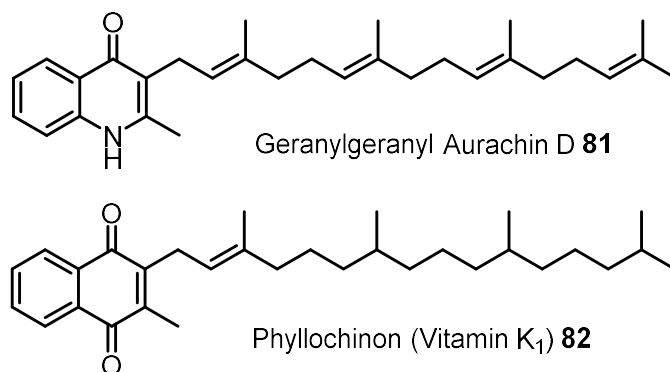
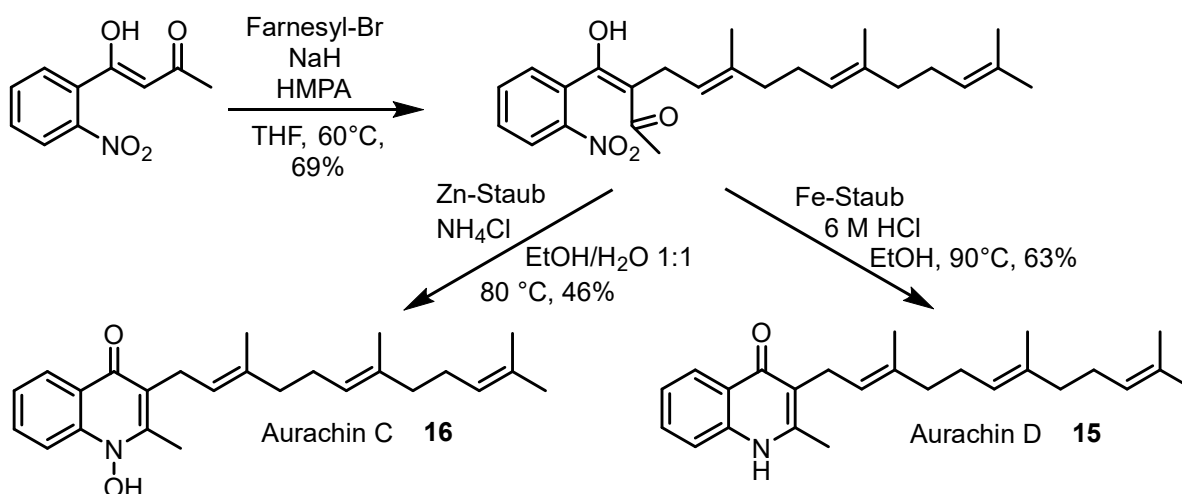


Abb. 9: Strukturen von Geranylgeranyl Aurachin D (**81**) und Phyllochinon (**82**) (Vitamin K1)

2014 gelang Enomoto *et al.* ebenfalls die Synthese der Aurachine C (**15**), D (**16**) und L.^[39] Im Gegensatz zu der bereits bekannten Synthese mit Conrad-Limpach Cyclisierung verwandte Enomoto *et al.* δ -Nitro-1,3-diketone. Das durch Alkylierung mit Farnesylbromid entstandene δ -Nitro-1,3-diketon liegt zu 50% in der Enolform vor. Durch reduktive Cyclisierung mit Zink-Staub in Gegenwart von Ammoniumchlorid wurde die Nitrogruppe selektiv zum Hydroxylamin reduziert, so dass Aurachin C (**16**) gebildet wurde. Wurde die reduktive Cyclisierung mit Eisen-Staub in Gegenwart von Salzsäure durchgeführt, wurde die Nitrogruppe zum Amin reduziert, so dass Aurachin D (**16**) gebildet wurde. Eisen ist das stärkere Reduktionsmittel, so dass die Reduktion zum Amin gezielt durchgeführt werden konnte und somit selektiv Aurachin C (**16**) bzw. Aurachin D (**15**) hergestellt werden konnten.^[39]



Schema 17: Aurachin D (**15**) und C (**16**) Synthese nach Enomoto *et al.*^[39]

2.4 Biologische Testung

2.4.1 Biologische Aktivität von Aurachin D und Derivaten

Die in unserer Arbeitsgruppe hergestellten Verbindungen wie das Aurachin D (**15**) und seine kürzerkettigen Analoga wurden im Arbeitskreis Müller auf ihre biologische Aktivität getestet, und zwar wurden speziell ihre antimikrobielle und cytotoxische Wirkung untersucht. Dazu wurde die Wirksamkeit der drei Chinolone gegen verschiedene Mikroorganismen bzw. Zell-Linien von Jenifer Herrmann getestet. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Antimikrobielle Aktivität von Aurachin D (**15**) und dessen Analoga gegen ausgewählte Bakterienstämme^[10]

Mikroorganismus		MIC ₅₀ [µg/ml]*		
	Rest:	Farnesyl-	Geranyl-	Isoprenyl-
<i>C. albicans</i> DSM1665 ¹		>128	>128	>128
<i>P. anomala</i> DSM6766 ¹		>128	>128	>128
<i>M. hiemalis</i> DSM2656 ¹		108.9	>128	>128
<i>M. luteus</i> DSM20030 ²		3.6	17.6	>128
<i>S. aureus</i> DSM346 ²		28.4	34.4	>128
<i>M. phlei</i> DSM43070 ²		>128	>128	>128
<i>E. coli</i> DSM1116 ³		>128	>128	>128
<i>E. coli</i> TolC ³		28.0	1.5	55.9
<i>C. violaceum</i> DSM30191 ³		>128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i> DSM50071 ³		>128	>128	>128

* Werte anhand des *microbroth protocol* bestimmt

¹ Hefen, Hefepilze und Pilze; ² Bakterien grampositiv; ³ Bakterien gramnegativ

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass Aurachin D (**15**) von allen Derivaten die besten Aktivitäten besitzt. Insbesondere gegen die grampositiven Bakterien *M. luteus*, *S. aureus* und das gramnegative Bakterium *E. coli* TolC wurden gute Werte im mikromolaren Bereich erhalten, wobei die antimikrobielle Aktivität mit abnehmender Kettenlänge des Isoprenoidylrestes abnimmt. Alle anderen gemessenen MIC₅₀-Werte liegen bei relativ hohen Konzentrationen und sind damit in pharmakologischer Hinsicht nicht von Interesse.^[10]

Tabelle 2: Cytotoxizität von Aurachin D (**15**) und dessen Derivaten gegen bestimmte Krebszell-Linien^[10]

Zell-Linie	GI ₅₀ [µg/ml]*		
Rest:	Farnesyl-	Geranyl-	Isoprenyl-
CHO-K1 (Ovarien des chinesischen Hamsters)	0.15	0.66	>50
HCT-116 (Humanes Kolonkarzinom)	1.35	2.39	30.8
RAW246.7 (Murine monozytische Makrophagen)	3.37	2.89	>50
U-2 OS (Humanes Osteosarkom)	1.42	11.8	49.0
U937 (Humanes histiozytisches Lymphom)	0.97	1.93	6.84

* Werte mit dem *MTT* assay bestimmt

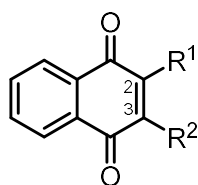
Der gemessene GI₅₀-Wert gibt die Konzentration der Substanz an, die erforderlich ist, um 50% der maximalen Inhibierung des Zellwachstums eines Targets zu erreichen. Auch hier erzielte Aurachin D (**15**) die beste Aktivität, wobei sich die Aktivitäten der Derivate mit abnehmender Kettenlänge wiederum verringern. Die GI₅₀-Werte von Aurachin D (**15**) sind gegen alle getesteten Zell-Linien mit Werten im (sub-) mikromolaren Bereich gut, die besten Cytotoxizitäten wurden bei den Ovarien (CHO-K1) und den Lymphomzellen (U937) gefunden. Die Werte des Geranylderivates liegen ebenfalls noch im mikromolaren Bereich, die Aktivitäten des Isoprenylderivates sind vernachlässigbar gering. Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass die Länge der ungesättigten Seitenkette für die Aktivität dieser Chinolin-Alkaloide eine wichtige Rolle spielt und die Cytotoxizität bzw. antimikrobielle Aktivität der getesteten Substanzen mit abnehmender Kettenlänge des Isoprenoidylrestes abnimmt.^[10]

2.4.2 Naphthochinone als Inhibitoren der Chinol/Fumarate Reduktase aus *Wolinella succinogenes*

Die von uns synthetisierten Verbindungen erweckten auch das Interesse von anderen Arbeitsgruppen. Die Arbeitsgruppe von Nasiri *et al.* beschäftigt sich mit Naphthochinonen als Inhibitoren^[40] und möchte ihre Methode auch auf andere Substrate ausweiten, die den Naphthochinonen strukturell ähnlich sind. Da unsere Aurachinderivate die Kriterien erfüllten, stellten wir das Aurachin D (**15**) und verschiedene Derivate für eine Testung zur Verfügung.

2013 hat die Arbeitsgruppe neuartige Naphthochinone konzipiert, diese synthetisiert und anschließend als substratbasierte Hemmstoffe gegen das Membranprotein Chinol/Fumarat Reduktase (QFR) aus *Wolinella succinogenes* getestet. Dieses Membranprotein ist sehr ähnlich zu den QFRs aus den menschliche Krankheitserregern *Helicobacter pylori* und *Campylobacter jejuni*. Diese beiden Krankheitserreger sind für Magengeschwüre, Magenschwund und gastrische MALT Lymphomen (MALT \triangleq Mucosa Associated Lymphoid Tissue und zu Deutsch „Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe“)^[41], sowie für das gastrischen Adenokarzinom, das weltweit die zweitgrößte Ursache bei tödlich verlaufenden Krebserkrankungen darstellt^[42], verantwortlich. In dem Krankheitserreger *Helicobacter pylori* ist die Chinol/Fumarat Reduktase (QFR) für den Aufbau der Mucinschicht im Magen essentiell wichtig.^[43] Aus diesem Grund wurde die QFR zu einem potentiellen Wirkstofftarget bestimmt.^[44] Analoge Resultate wurden für die QFR aus *Campylobacter jejuni* erhalten.^[45] Die QFR Enzyme gehören zu der übergeordneten Familie der Succinat/Chinon Oxidoreduktasen (SQORs)^[46] und bestehen aus einem Membranprotein Komplex.

Das medizinische Interesse an potenten Hemmstoffen für die Membranproteine aus *H. pylori* und *C. jejuni* beziehungsweise des nicht pathogenen *W. succinogenes* ist groß. Bekannte Inhibitoren wie z.B. 2-Thenoyltrifluoroacetone (TTFA) und 3'-Methyl-5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathin-3-carboxanilid (3'-Methylcarboxin), die gegenüber anderer Membranproteine der Familie der SQOR eine Aktivität zeigen, sind bei den QFR des *W. succinogenes* inaktiv.^[47] Da die Bindungstasche des QFR bezüglich ihres strukturellen Aussehens bisher nicht erforscht ist, wurde in der Arbeitsgruppe von Nasiri *et al.* zunächst eine Struktur Wirkungsbeziehung (SAR) durchgeführt.



83a $R^1=OH$ $R^2=H \rightarrow$ lawsone

83b $R^1=OH$ $R^2= -CH_3$

83c $R^1=OH$ $R^2= -CH_2CH_3$

83d $R^1=OH$ $R^2= -(CH_2)_5CH_3$

83 $R^1=OH$ $R^2= -(CH_2)_9CH_3$

83e $R^1=OH$ $R^2= -(CH_2)_{13}CH_3$

83f $R^1=OH$ $R^2= -(CH_2)_{10}Br$

83g $R^1=OH$ $R^2= -CH_2^tBu$

83h $R^1=OH$ $R^2= -2-Hydroxyl-2-methylbutyl$

83i $R^1=OH$ $R^2= -Propylcyclohexan$

83j $R^1=OH$ $R^2= -Butylcyclohexan$

83k $R^1=OH$ $R^2= -Propylbenzol$

84a $R^1=Br$ $R^2= -CH_3$

84b $R^1=Br$ $R^2= -CH_2CH_3$

84c $R^1=Br$ $R^2= -(CH_2)_5CH_3$

84 $R^1=Br$ $R^2= -(CH_2)_9CH_3$

85a $R^1=OCH_3$ $R^2= -CH_2CH_3$

85b $R^1=OCH_3$ $R^2= -(CH_2)_5CH_3$

85 $R^1=OCH_3$ $R^2= -(CH_2)_9CH_3$

Abb. 10: Substanzen für die biologische Testung

Als Ausgangssubstanz für die SAR diente 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon **83a** (im englischen auch als lawsone bezeichnet) sowie einige Derivate der Verbindung **83a**. Die Aktivitätsstudien wurden bezüglich der Aktivitäten gegenüber der Chinol/Fumarat Reduktase und der

Succinat/Chinon Reduktase am QFR des *W. succinogenes* bewertet.^[40] In den Aktivitätsstudien haben alle von Nasiri *et al.* konzipierten Naphthochinone die Enzymaktivität gehemmt. Allerdings hat die aliphatische Seitenkette in Position 3 und der Substituent in Position 2 einen deutlichen Einfluss auf die entsprechende Aktivität gegenüber der QFR. Eine Verlängerung der Alkylkette **83-83e** führt zu einer Erhöhung der Enzymhemmung. Eine Verringerung der konformativen Flexibilität sowie der Einbau von sperrigen Alkylresten **83g-83j** ist mit einer Reduzierung der Aktivität verbunden. Bei Verbindungen mit polaren Gruppen **83k/83f** wie z.B. Hydroxylgruppen oder Halogene in der Seitenkette ist keine Aktivität festzustellen. In der Testreihe mit den Verbindungen **85** bis **85b** wurde anstatt der Hydroxylgruppe in Position 2 eine Methoxygruppe und in Position 3 unterschiedlich lange Alkylketten verwendet. Wie bei der vorherigen Testreihe wurde auch hier die Hemmstoffwirkung mit längerer Alkylkette verstärkt. Es ist davon auszugehen, dass die methoxy- und die hydroxysubstituierten Naphthochinone auf die gleiche Art und Weise in der Bindungstasche binden und somit das Enzym auf die gleiche Art und Weise hemmen. Vielleicht fungiert das Sauerstoffatom als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor. In der nachfolgenden Testreihe wurde in Position 2 ein Bromatom **84-84c** verwendet. Im Gegensatz zu den beiden vorherigen Testreihen wird hier mit einer Verlängerung der Alkylseitenkette die Aktivität gegenüber dem Enzym verringert. Somit ist es unerlässlich für die biologische Hemmung, dass in Position 2 die Hydroxyl- bzw. Methoxygruppe sitzt. Die Enzymbindetasche bevorzugt lipophile, flexible und wenig sperrige Seitenketten am Wirkstoffmolekül.^[40]

Die Aurachinderivate verfügen über unterschiedlich lange Seitenketten (Prenyl-, Geranyl-, Farnesyl und Geranylgeranyl-) in Position 3 und eine Methylgruppe in Position 2. Da die Länge der Seitenkette die Aktivität in obiger Studie beeinflusst, ist es von Interesse in wie weit sich unsere gesättigten Ketten unterschiedlicher Länge auf die Enzymaktivität auswirken.

2.4.3 Elektrochemische Detektion der Hemmstoffe der bakteriellen Cytochrom *bd* Oxidase

Die in Kapitel 2.4.2 beschriebene Methode wurde in der Zwischenzeit weiterentwickelt, so dass 2016 auch die Cytochrom *bd* Oxidasen als Target betrachtet werden.^[48] Cytochrom *bd* Oxidasen sind Membranproteine der Atmungskette, die von Bakterien synthetisiert werden. Unter ihnen gibt es auch eine Vielzahl an Krankheitserregern wie z.B. *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* oder *Klebsiella pneumonia*^{[49],[50]}. Die Oxidasen spielen eine entscheidende Rolle beim Schutz gegen den oxidativen Stress^{[51],[52]} sowie in der Bösartigkeit, der Anpassungsfähigkeit und der Resistenz dieser Bakterien. Aus diesem Grund ist die Cytochrom *bd* Oxidase ein attraktives Target für die Entdeckung neuer Wirkstoffe auch mit unterschiedlichen Wirkungsweisen^{[13],[53],[54]}. Die Cytochrom *bd* Oxidasen benutzen Hydrochinone als Substrate

und gehören zu dem Typ Oxidasen, die über ein Membranpotential verfügen.^{[55],[56],[57]} Das aktive Zentrum der Cytochrom *bd* Oxidase enthält ein Häm-Eisen im Gegensatz zu anderen Enzymen, die die gleiche Reaktion katalysieren, aber ein Häm-Kupfer im aktiven Zentrum besitzen.^[58]

Die Arbeitsgruppe von Frau Hellwig *et al.* hat eine elektrochemische Methode entwickelt, um die Aktivität dieser Proteine und deren Hemmung durch Substanzen, die an die Hydrochinon-Bindungsstelle andocken zu untersuchen. Der methodische Aufbau hängt von der jeweiligen Immobilisierung des Systems an einer speziell mit Gold Nanopartikel modifizierten Elektrode ab, welche das Erreichen eines selektiven Elektronentransfers zu und vom Hämcofaktor auf diesem Enzym ermöglicht. Die Methode mit den immobilisierten Proteinen bietet den Vorteil, dass sie weniger empfindlich auf die Detergenzien reagiert, die in vorhergehenden Extraktionsschritten benötigt werden, sie ist weniger anfällig gegenüber Messwertartefakten und es gibt keine falsch positiven Ergebnisse durch Akkumulation von Verbindungen.^[48]

Die elektrochemische Methode, die zur Analyse verwendet wird, ist die Cyclische Voltammetrie des Proteinfilms. Diese Technik hat sich als sehr gute Methode zur Untersuchung der thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften der Proteine, die auf elektrochemische Art und Weise mit einer Elektrodenoberfläche verbunden sind, bewährt. Die elektrochemischen Eigenschaften der Membranproteine sind auf Grund ihrer sehr guten redoxkatalytischen Eigenschaften von großem Interesse. Für die praktische Umsetzung dieser Methode hat die Arbeitsgruppe von Hellwig *et al.*, wie oben bereits beschrieben, die Immobilisierungsmethode für Membranproteine, basierend auf Gold Nanopartikeln, die zusätzlich mit einer Mischung aus Thiolen modifiziert wurden, entwickelt. Diese Methode wird fortlaufend optimiert.^[59]

Die Cytochrom *bd* Oxidase zeigt nach dieser Immobilisierung auf der mit Gold Nanopartikeln modifizierten Elektrode eine hohe und reproduzierbare Aktivität.^[48]

Bereits 1995 wurden in der Arbeitsgruppe von Rich *et al.* Screenings durchgeführt, um mögliche Hemmstoffe für die Hydrochinon Oxidationsstelle in den beiden endständigen Oxidasen Cytochrom *bo* und *bd* des Bakteriums *Escherichia coli* zu finden. Aurachin C (**16**) und D (**15**) und ihre jeweiligen Derivate (Derivate bedeutet, dass die Seitenkette in Position 3 in ihrer Länge variiert wurde) haben sich als besonders effektive Hemmstoffe herauskristallisiert, wobei Aurachin C (**16**) sowohl Cytochrom *bo* als auch *bd* hemmt, während Aurachin D (**15**) selektiv das Cytochrom *bd* hemmt. Die Aktivität gegenüber dem jeweiligen Enzym wurde damals nicht mittels elektrochemischem Verfahren analysiert, sondern es wurde der Sauerstoffgehalt während der Reaktion bestimmt. Das Aurachin A (**18**) wurde auch getestet, zeigte jedoch eine weitaus geringere Aktivität und zwar an beiden Cytochrom Oxidasen. Da 1995 noch keine Totalsynthesen für die Aurachine A (**18**), C (**16**) und D (**15**) bekannt war, wurden sie aus dem Myxobakterium *Stigmatella aurantica* extrahiert.^[60] Da Aurachin A (**18**) zwei Chiralitätszentren

besitzt könnte bei der Extraktion eine nicht enantiomerenreine Fraktion an Aurachin A (**18**) entstanden sein. Je nach räumlicher Gestaltung der Bindungstasche wäre nicht auszuschließen, dass eventuell nur eines der beiden Enantiomere aktiv ist. Da Aurachin B (**17**) strukturell eine stärkere Ähnlichkeit zu Aurachin C (**16**) und D (**15**) aufweist als A (**18**), wäre es sehr interessant, nach den positiven Testergebnissen von Aurachin C (**16**) und D (**15**), nun auch das Aurachin B (**17**) unter der neueren und zuverlässigeren Methode von Frau Hellwig zu testen.

2.4.4 4-Chinolon-*N*-oxide als neue Wirkstoffe

Verschiedene Bakterienspezies sind dafür bekannt, dass sie Metabolite produzieren, die in die Substanzklasse der 4-Chinolin-*N*-oxide gehören. Einige dieser Verbindungen besitzen antibiotische Wirkung.^[61] Zu dieser Bakterienspezies gehört auch das Humanpathogen *Pseudomonas aeruginosa*, das über 50 verschiedene Chinolone produziert, von denen 16 zur Klasse der 2-Alkyl-4-chinolon-*N*-oxide (AQNOs) gehören, die sich in Länge und Sättigung der Seitenkette unterscheiden. Durch Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen der strukturellen Diversität und den verschiedenen biologischen Aktivitäten hergestellt werden.^[62]

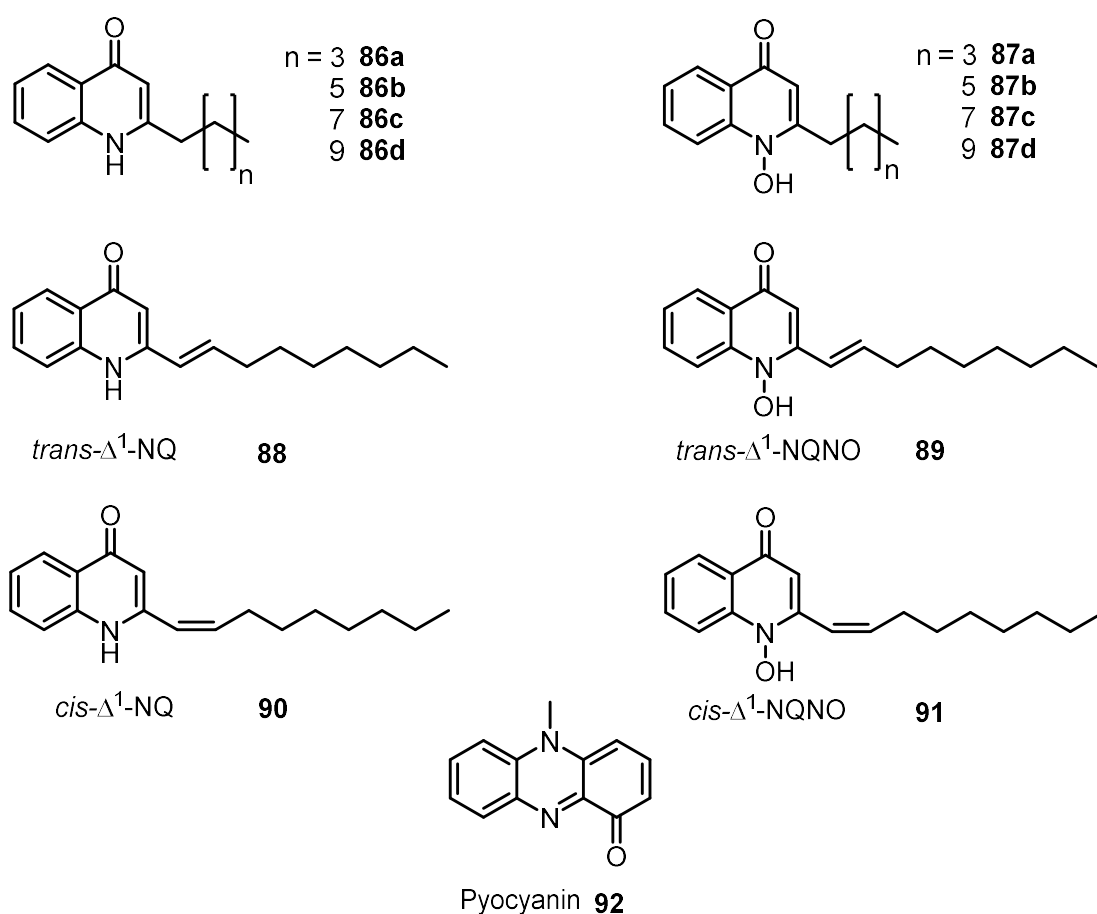


Abb. 11: Synthetisierte AQs (links) und AQNOs (rechts) für die Aktivitätsstudien

Bei der Extraktion aus dem Kulturmedium konnten folgende drei AQNOs als Hauptsubstanzen identifiziert werden, die beiden gesättigten *N*-Oxide mit Heptyl- **87c** und Nonylketten **87d** sowie eine ungesättigte Verbindung **89** mit einer Nonenylgruppe, bei der sich die Doppelbindung zwischen der α - und β - Position der Seitenkette befindet.^[63] Durch weitere Analysen konnte das *trans*- Δ^1 -NQNO (**89**) als das natürlich isolierte Produkt identifiziert werden. Außerdem wurden noch weitere Vertreter der AQNOs sowie der Alkyl-4-chinolonen (AQs) von *P. aeruginosa* synthetisiert, um eine vergleichende Untersuchung ihrer Aktivität gegenüber dem Bakterium *Staphylococcus aureus* durchzuführen. Laut analytischer Daten liegen die AQNO Verbindungen als 4-Chinolon-Tautomere vor.^[62]

Die Untersuchung der antibiotischen Wirksamkeit der Verbindungen aus Abb. 11 wurde gegen vier verschiedene *S. aureus*-Stämme einschließlich des MRSA Stammes durchgeführt. Bei der Testreihe hat sich gezeigt, dass alle Verbindungen bis auf das *trans*- Δ^1 -NQNO (**89**) inaktiv sind oder nur eine sehr geringe Aktivität aufweisen. Die ungesättigte Verbindung **89** ist mit MIC-Werten (Minimale Hemm-Konzentration) von 10-25 μ M hoch aktiv. Diese Resultate zeigen, dass es sich um hoch spezifische Wechselwirkungen zwischen dem *trans*-Isomer und dem Angriffsziel handeln muss. Um diese Aktivität mit anderen antibakteriellen Verbindungen von *Pseudomonas aeruginosa* zu vergleichen, testet die Arbeitsgruppe von Böttcher *et al.* einen der effektivsten antibakteriellen Metabolite, das Pyocynin (**92**). Für die verschiedenen *S. aureus*-Stämme wurde ein MIC-Wert von 50 μ M erhalten. Somit ist das *trans*- Δ^1 -NQNO (**89**) um einen Faktor von 2 bis 5 potenter als Pyocyanin (**92**). Die weiteren biologischen Tests lassen die Arbeitsgruppe von Böttcher *et al.* darauf schließen, dass das *trans*- Δ^1 -NQNO (**89**) mindestens zwei getrennte Stoffwechselwege blockiert, zum einen die Atmungskette unter aeroben und zum anderen die Nitrat-Reduktase Aktivität unter anaeroben Bedingungen. Aus diesem Grund wird ein Modell vorgeschlagen, in dem die Verbindung **89** das Redoxpaar Menachinon/Menachinol nachahmt und somit verschiedenen Menachinon abhängige Enzyme inhibiert. Es wird vermutet, dass die größere Starrheit des ungesättigten *trans*- Δ^1 -NQNO (**89**) den nativen Liganden Menachinon oder Menachinol in der entsprechenden Bindungstasche besser imitiert als die gesättigten Verbindungen.^[62]

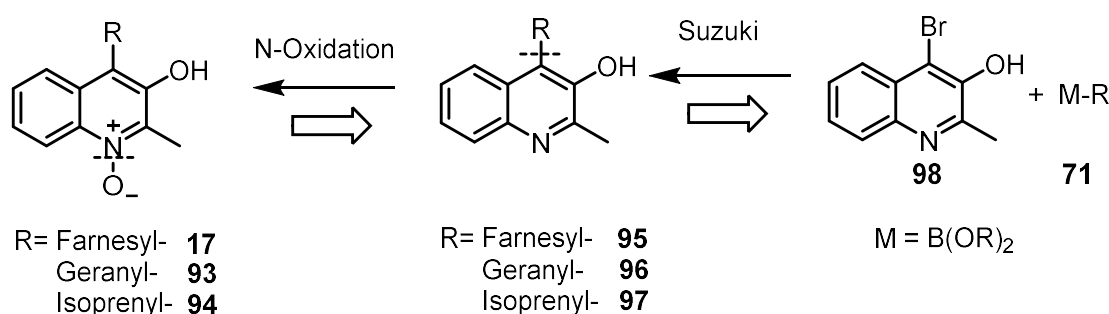
Das Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* synthetisiert auch Chinolonverbindungen, allerdings unterscheidet sich der Chinolonkörper von den bisher getesteten Chinolon-*N*-oxiden. Aurachin C (**16**) gehört auch in die Substanzklasse der Chinolon-*N*-oxide, jedoch sitzt die gesättigte Seitenkette in Position 3 und nicht in Position 2, wie bei allen bisher untersuchten AQNOs. Aurachin C (**16**) zeigt gegen viele grampositive Bakterien eine antibiotische Wirkung wie z. B. auch gegen *S. aureus*.^{[9],[11]} Bisher ist die Atmungskette als Target für Aurachin C (**16**) bekannt. Böttcher *et al.* haben bis jetzt noch keine Vergleichsstudien zu Aurachin C (**16**) und seiner Aktivität durchgeführt. Die Aurachine B (**17**) und A (**18**) verfügen ebenfalls über die *N*-

Oxid Funktionalisierung und weisen nochmal einen leicht veränderten Chinolingrundkörper auf, da sich hier die Seitenkette in Position 4 befindet. In der vorangegangenen Testreihe von Böttcher *et al.* hatte die Verbindung *trans*- Δ^1 -NQNO (**89**) sehr gute Ergebnisse erzielt. Die strukturelle Ähnlichkeit besonders zu Aurachin C (**16**) aber auch zu Aurachin B (**17**) ist gegeben, da alle Doppelbindungen der jeweiligen Seitenkette in der *trans*-Konfiguration vorliegen. Des Weiteren liegt auch eine strukturelle Ähnlichkeit zu dem Menachinon/Menachinol Redoxpaar vor. Aus diesen Gründen wäre es sicherlich von Interesse diese beiden Aurachine auf ihre Aktivität zu testen.

2.5 Synthese von Aurachin B und Derivaten

2.5.1 Eigene Vorarbeit (Masterarbeit)

Im Vergleich zum Verknüpfungstyp bei Aurachin D (**15**) wurde für den Aufbau des Aurachins B (**17**) eine komplett neue Synthesestrategie benötigt. Im Retrosyntheschema 18 wird deutlich, dass Aurachin B (**17**) durch eine Suzuki-Kupplung eines 4-Halochinolin-Precursors **98** mit einer Allylboronsäure **71** und einer anschließenden *N*-Oxidation synthetisiert werden kann. Dabei ist die Länge der Allylboronsäure variabel, so dass auch die Derivate mit der Isoprenyl- und der Geranylseitenkette nach der gleichen Methode hergestellt werden können. Diese Vorgehensweise entspricht auch dem Biosyntheseweg, dort wird ebenfalls zunächst der Heterocyclus aufgebaut, um danach die Farnesylseitenkette einzufügen (siehe Schema 2).

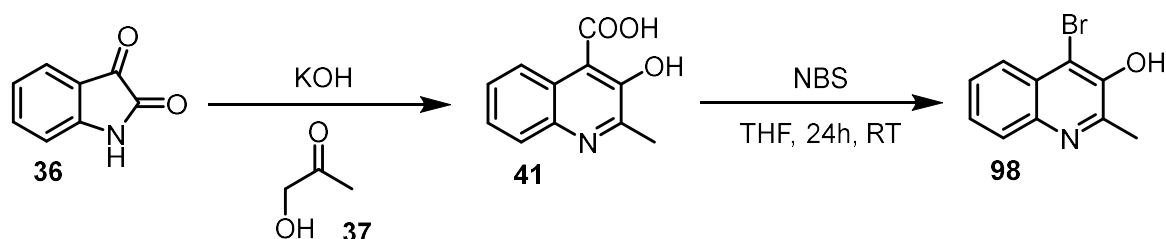


Schema 18: Retrosynthese des Aurachins B (**17**) und dessen Derivate

Die Idee, auch Aurachin D (**15**) über eine Suzuki-Kupplung aufzubauen, hatte bereits Lisa Dejon, allerdings konnte diese Kupplung nicht realisiert werden (Schema 13 und Schema 14). Das Substitutionsmuster von Aurachin D (**15**) ermöglichte Lisa Dejon in ihrer Dissertation den Weg über die Conrad-Limpach-Cyclisierung (Schema 13).^[10] Beim Aurachin B (**17**) ist dieser Weg jedoch nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die Suzuki-Kupplung (Schema 18) von mir systematisch untersucht. Dazu wurde zunächst auf alle Substituenten am Chinolingrundgerüst verzichtet. Sobald Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung gefunden sind, sollte systematisch die Hydroxyl- und die Methylgruppe in die Optimierungsbedingungen

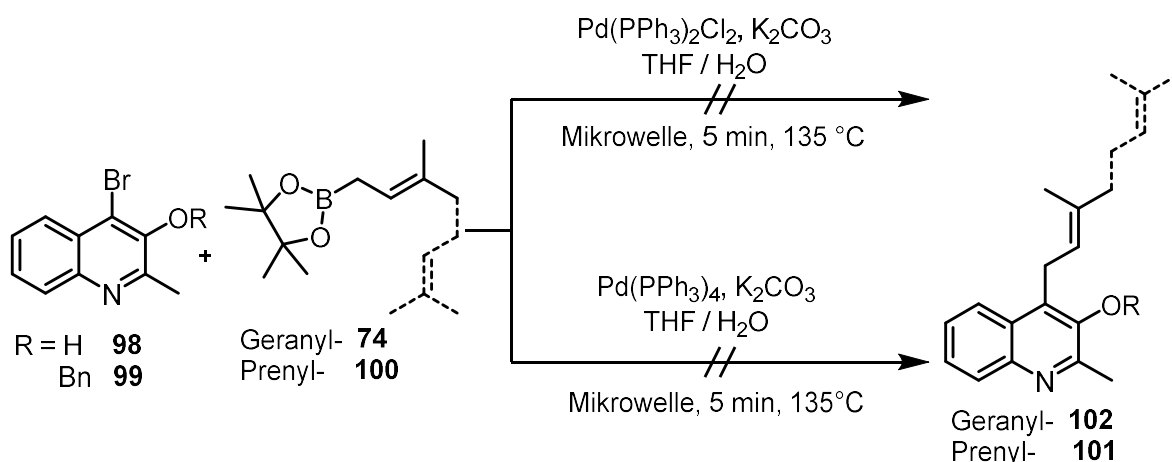
miteinbezogen werden. Der Schwerpunkt meiner Dissertation liegt neben der Naturstoffsynthese von Aurachin B (**17**) und A (**18**) auch auf der Methodenentwicklung der Suzuki-Kupplung zwischen Chinolingerüst und Allylboronsäure(estern). In meiner Masterarbeit habe ich bereits mit den Voruntersuchungen für die Suzuki-Kupplung begonnen.^[64]

Auch in der Bachelorarbeit von Lisa Biondo^[65] wurde die Suzuki-Kupplungen zum Aufbau der Aurachine B (**17**) und deren Derivate getestet, allerdings fanden diese Arbeiten statt, bevor es zur Überlegung kam, die Suzuki-Kupplung strategisch zu untersuchen, so dass sich sowohl die Hydroxyl- als auch die Methylgruppe am Chinolinkörper befanden. Als aromatisches System wurde das 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) eingesetzt. Dieses kann in einer zweistufigen Reaktion hergestellt werden. In der ersten Stufe wird die entsprechende Chinolincarbonsäure **41** über eine Pfitzinger-Synthese^[26] gebildet. In der zweiten Stufe liefern Janz *et al.* eine Synthesemöglichkeit, um ausgehend von der Chinolincarbonsäure **41** mit NBS eine Decarboxylierung durchzuführen, um dabei selektiv das Bromchinolin **98** zu erhalten^[66], Schema 19.



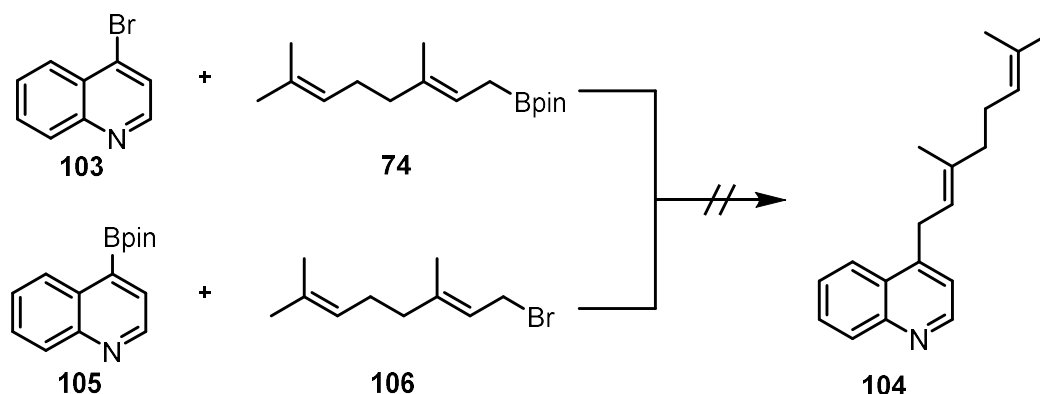
Schema 19: Synthese des Precursors **98**

Der Geranylboronsäurepinakolester (**74**) und der Prenylboronsäurepinakolester (**100**) wurden unter zwei Reaktionsbedingungen mit dem 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) erfolglos umgesetzt (s. Schema 20). Mit der benzylgeschützten Verbindung **99** wurde nur die Reaktion mit Geranylboronsäurepinakolester **74** und Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium (0) durchgeführt, jedoch ohne positives Ergebnis (Schema 20 unterer Ast).^[65]



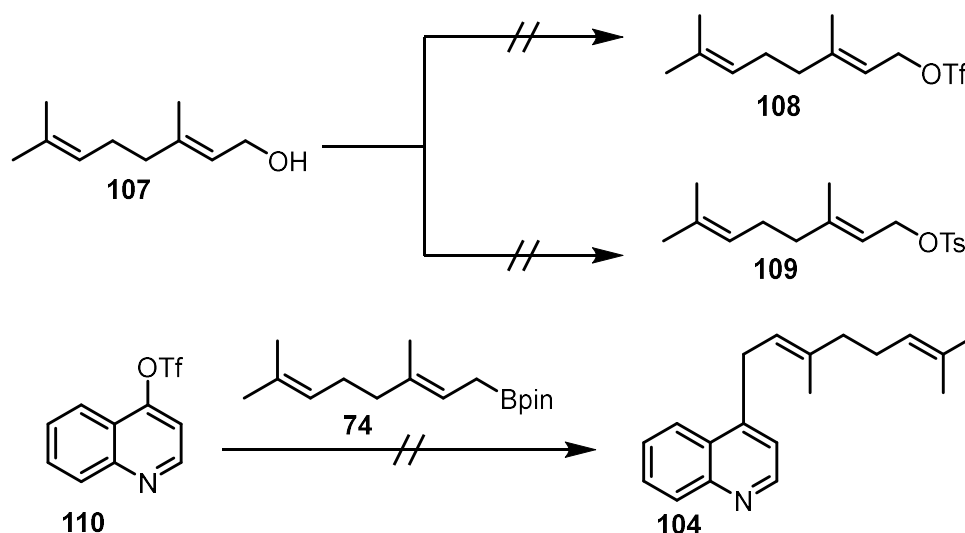
Schema 20: Suzuki-Kupplungen aus der Bachelorarbeit von Lisa Biondo

Bereits während meiner Masterarbeit wurden grundlegende Optimierungsreaktionen für die Suzuki-Kupplung durchgeführt. Um alle störenden Einflüsse durch Substituenten auszuschließen, wurden die ersten Testreaktionen mit 4-Bromchinolin (**103**) und Geranylboronsäurepinakolester (**74**) durchgeführt. Die Reaktion blieb jedoch auch mit getauschten Funktionalitäten erfolglos (siehe Schema 21).^[64]



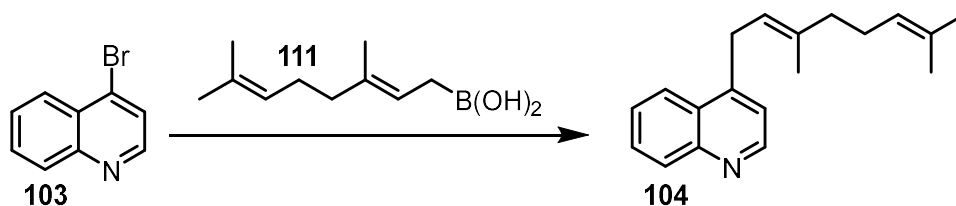
Schema 21: Suzuki-Kupplungen mit Boronsäurepinakolestern

In weiteren Versuchen sollte die Halogenkomponente gegen eine reaktivere Abgangsgruppe ersetzt werden. Das Problem bei der Geranylkomponente war, dass sich keine Geranyltriflate (**108**) bzw. Geranyltosylate (**109**) herstellen ließen. Aus diesem Grund musste die heterocyclische Komponente in ein Triflat (**110**) umgewandelt werden. Die darauffolgende Suzuki-Kupplung lieferte nicht das gewünschte Produkt **104**.^[64]



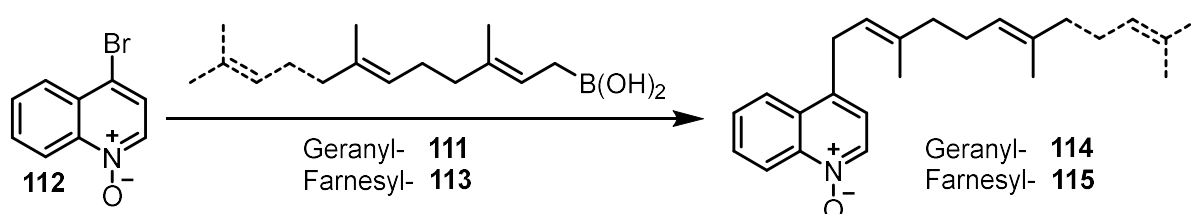
Schema 22: Suzuki-Kupplungen mit reaktiveren Abgangsgruppen

Die nächste Überlegung war, anstelle des Boronsäurepinakolesters eine Boronsäure zu verwenden. Die Geranylboronsäure (**111**) ließ sich problemlos aus dem Geraniol synthetisieren. Die anschließende Suzuki-Kupplung lieferte allerdings nur geringe Mengen an Produkt (**104**) und dieses ließ sich nicht ohne Verunreinigungen isolieren.^[64]



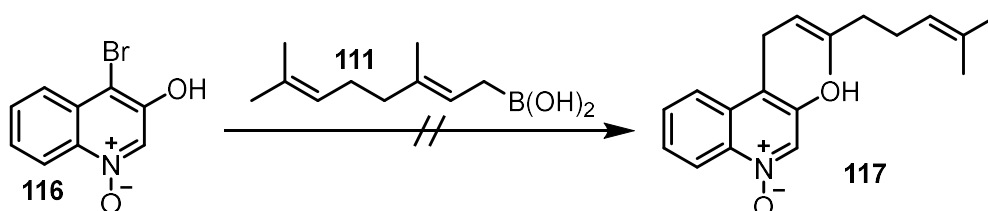
Schema 23: Suzuki-Kupplung mit Boronsäuren

Da das Stickstoffatom im Naturstoff Aurachin B (**17**) als *N*-Oxid vorliegt und sich die *N*-Oxidation nach geglückter Suzuki-Kupplung auf Grund der zwei bis drei sehr ähnlichen Doppelbindungen in der Seitenkette schwierig gestaltet würde, wurde das *N*-Oxid im nächsten Schritt vor der Kupplungsreaktion eingeführt. Der Effekt des *N*-Oxides wirkte sich positiv auf die Suzuki-Kupplung aus, so dass unter diesen Bedingungen reine Produkte **114**, **115** isoliert werden konnten.^[64]



Schema 24: Suzuki-Kupplung am Chinolin-*N*-oxid

Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden im nächsten Schritt auf das Hydroxychinolin-*N*-oxid **116** übertragen, jedoch blieb die Produktbildung **117** aus.^[64]



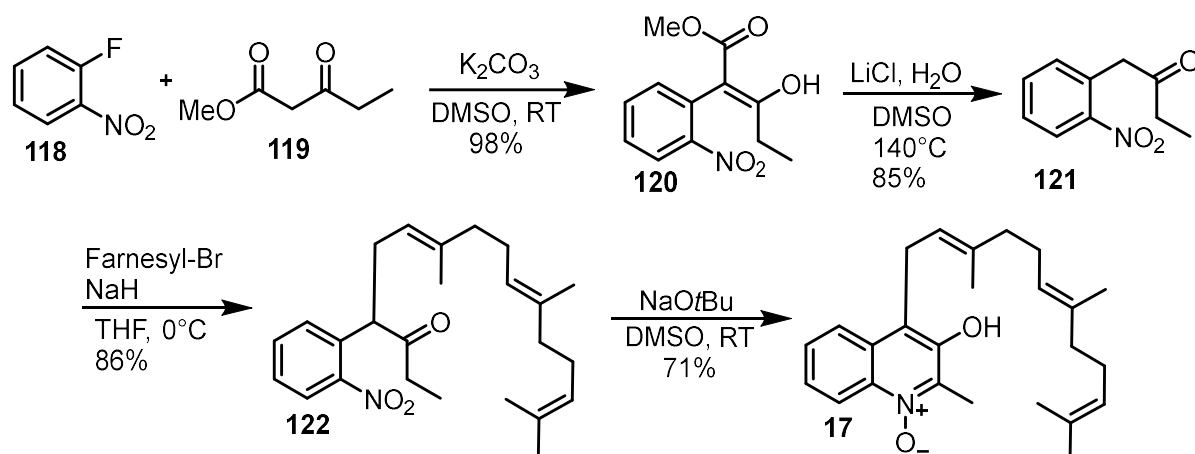
Schema 25: Suzuki-Kupplung am Hydroxychinolin-*N*-oxid

An dieser Stelle endeten die Versuche im Rahmen meiner Masterarbeit.

2.5.2 Totalsynthese von Aurachin A (**18**) und B (**17**) nach Yokoshima und Fukuyama

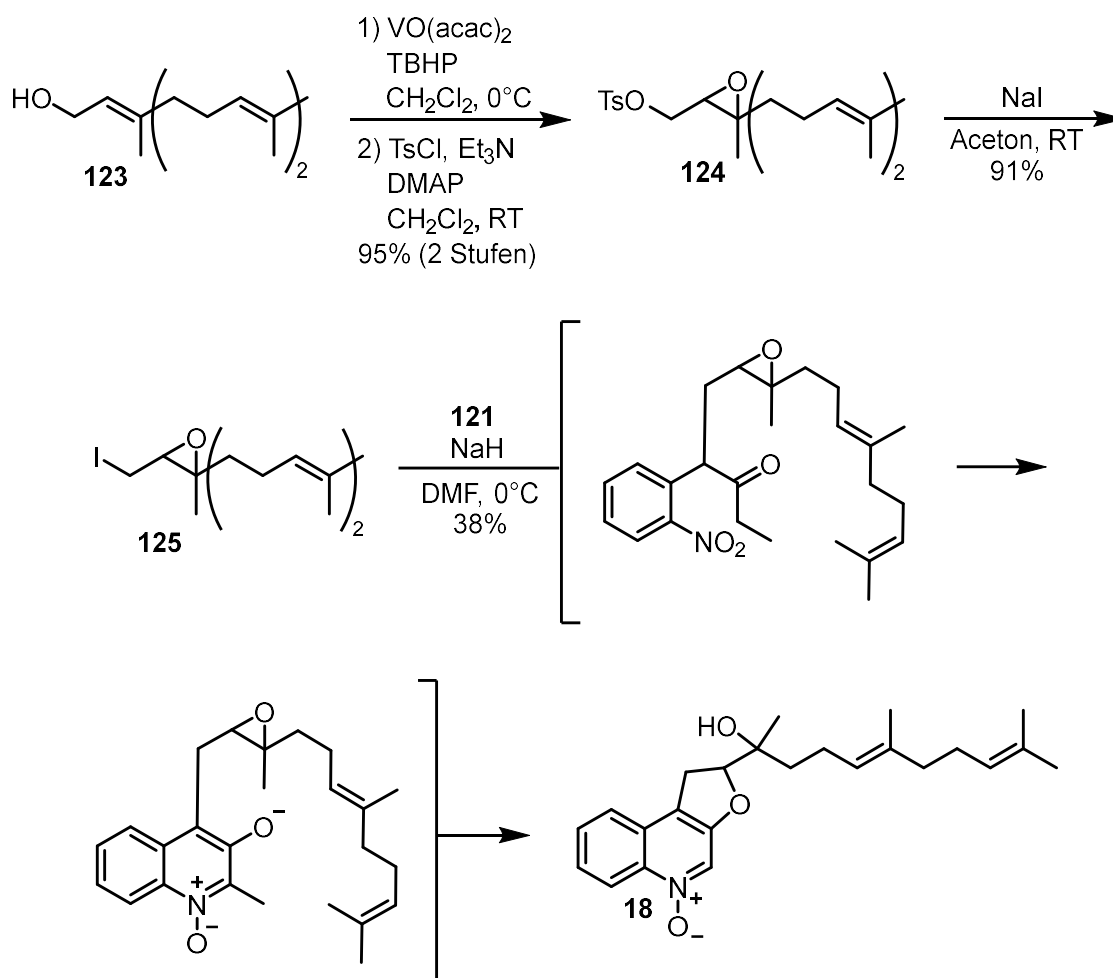
Der Arbeitsgruppe von Yokoshima und Fukuyama ist 2017 eine Totalsynthese für Aurachin A (**18**) und B (**17**) gelungen.^[67] Überwiegend werden Chinolin-*N*-oxide durch Oxidation des entsprechenden Chinolins hergestellt.^[68] Es gibt jedoch auch die Möglichkeit, Chinolin-*N*-oxide aus Nitrobenzolderivaten zu bilden.^{[69],[70]} Auf diese Strategie wurde zurückgegriffen. Als zentraler Baustein, der sowohl in der Aurachin B (**17**) als auch in der Aurachin A (**18**) Synthese eingesetzt wurde, dient das 1-(2-Nitrophenyl)butan-2-on (**121**).

Für die Synthese des Bausteins setzten die Autoren 2-Fluornitrobenzol (**118**) mit dem β -Keto-ester **119** in Gegenwart von Kaliumcarbonat um und erhielten Verbindung **120**. Durch eine Krapcho Decarboxylierung entstand das Keton **121**. Im nächsten Schritt wird selektiv in der benzyliischen Position mit Farnesylbormid alkyliert **122**. Anschließend kommt es durch die Behandlung mit Natrium-*tert*-butanolat in DMSO zur Bildung des Aurachin B (**17**).^[67]



Schema 26: Totalsynthese von Aurachin B (**17**) nach Yokoshima und Fukuyama

Nach erfolgreicher Aurachin B (**17**) Synthese entwickelte die Arbeitsgruppe auch eine entsprechende Synthese für Aurachin A (**18**). Im Gegensatz zu Aurachin B (**17**) verfügt das Aurachin A (**18**) über einen weiteren ankondensierten Dihydrofuranring. In der Biosynthese wird das Aurachin A (**17**) durch selektive Oxidation der Seitenkette aus Verbindung **17** gebildet. Eine Oxidation mit *m*-CPBA würde zu einer nicht selektiven Epoxidierung des Aurachins B (**17**) führen. Aus diesem Grund führte die Arbeitsgruppe die Epoxidierung vor der Alkylierung mittels einer Vanadium gesteuerten Reaktion am Farnesol (**123**) durch, wobei das Epoxid **124** als Racemat entstand. Im Folgeschritt wurde iodiert, so dass das iodierte Farnesylperoxid **125** mit dem Nitroketon **121** in Gegenwart von Natriumhydrid in DMF zu Aurachin A (**18**) umgesetzt werden konnte. Dabei wird wie bei der Aurachin B (**17**) Synthese zunächst, die nun epoxidierte Seitenkette eingeführt. Das Chinolin-*N*-oxid-system bildet sich im darauffolgenden Schritt aus, bevor zum Schluss der Dihydrofuranring geschlossen wird. Die Autoren hatten neben dem gewünschten Aurachin A (**18**) noch ein Nebenprodukt isoliert, bei dem sich zuerst der Dihydrofuranring ausgebildet hatte. Bei dieser Verbindung war es nicht mehr möglich, das Chinolin-*N*-oxidsystem und somit das Aurachin A (**18**) auszubilden.^[67]



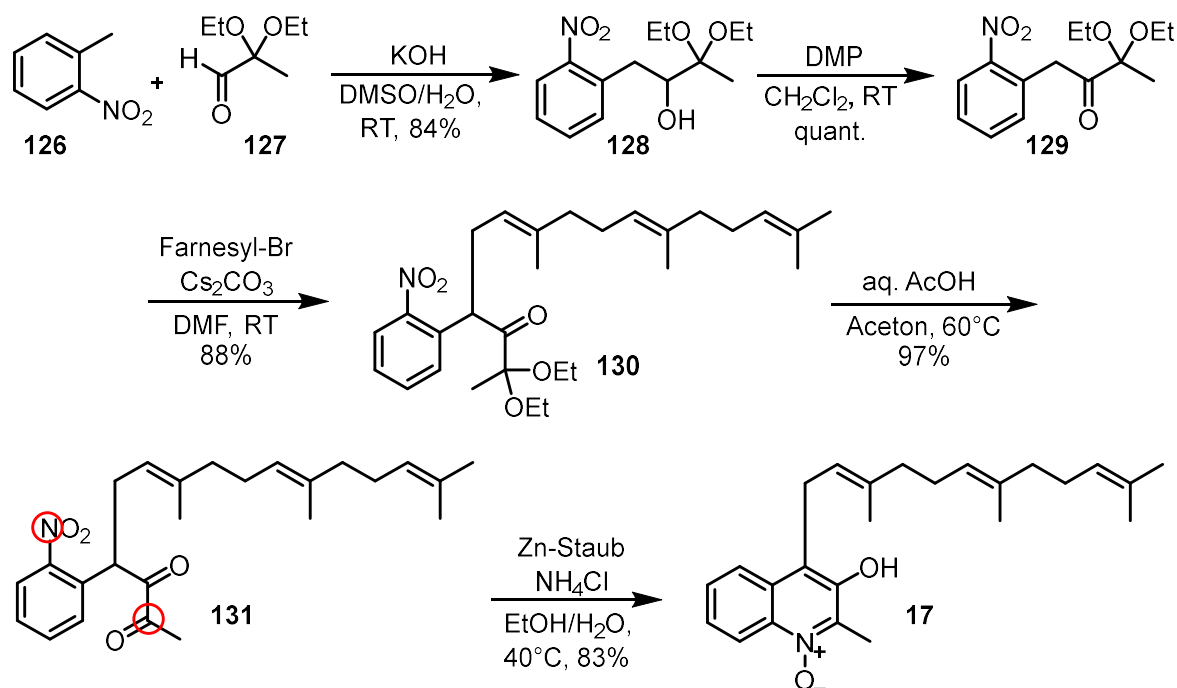
Schema 27: Totalsynthese von Aurachin A (**18**) nach Yokoshima und Fukuyama

2.5.3 Synthese von Aurachin B und H nach Enomoto *et al.*

Der Gruppe von Enomoto *et al.* ist es ebenfalls 2017 gelungen, die beiden Aurachine B (**18**) und H (**138**) zu synthetisieren.^[71] Die Aurachine C (**16**), D (**15**) und L wurden 2014 bereits über Totalsynthesen von Enomoto *et al.* hergestellt. Als Ausgangssubstanz für die Synthesesequenz der Aurachine C (**16**), D (**15**) und L diente ebenfalls ein Nitrobenzolderivat.^[39]

Die Synthese von Aurachin B (**18**) und seinen Analoga weist mit der Sauerstoff-Funktionalität in Position 3 und der Farnesylseitenkette in Position 4, im Gegensatz zu den Aurachinen C (**16**), D (**15**) und L ein neues Substitutionsmuster auf.^[71]

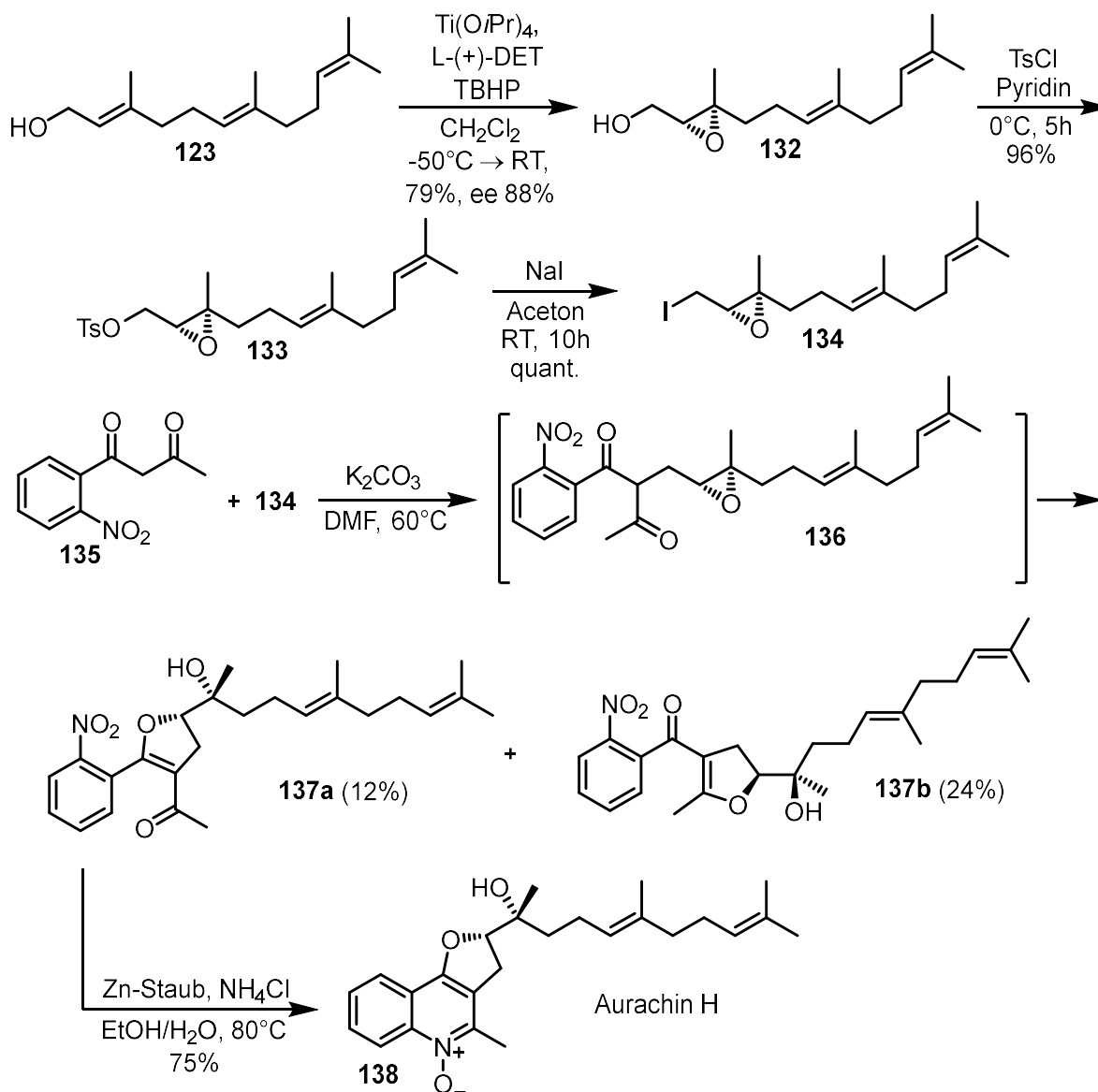
Im 1. Schritt der Reaktionssequenz von Enomoto *et al.* wurde dazu das *o*-Nitrotoluol (**126**) mit Aldehyd **127** in einer nukleophilen Additionsreaktion zu **128** umgesetzt. Als nächstes wurde die Hydroxylgruppe in **128** mittels DMP zum Keton **129** oxidiert. Das α,α -Diethoxyketon **129** wird mit Farnesylbromid zu **130** alkyliert. Durch eine saure Hydrolyse entstand das 1,2-Diketon **131**. Durch reduktive Cyclisierung mit Zinkstaub bei 40°C konnte Aurachin B (**17**) mit guten Ausbeuten erhalten werden.^[71]



Schema 28: Totalsynthese von Aurachin B (**17**) nach Enomoto *et al.*

Die absolute Konfiguration des natürlichen Aurachins H (**138**) ist ebenso wie die des Aurachins A (**18**) bisher nicht bekannt. Enomoto *et al.* ist es gelungen, selektiv das (2'S,3'R)-Aurachin H (**138**) zu synthetisieren. Wie bei Aurachin A (**18**) wird auch beim Aurachin H (**138**) der ankondensierte Fünfring biochemisch über eine selektive Epoxidierungsreaktion mit anschließender Ringöffnung aufgebaut. Aurachin A (**18**) und H (**138**) unterscheiden sich lediglich durch die Position des Sauerstoffatoms im Dihydrofuranring (Aurachin A (**18**) in Position 3; Aurachin H (**138**) in Position 4).

Synthetisch wurde Aurachin H (**138**) folgendermaßen aufgebaut. Zunächst wurde *all-trans*-Farnesol (**123**) als allylischer Alkohol in einer Sharpless Epoxidierung enantioselektiv zu **132** epoxidiert,^[72] anschließend wurde die Hydroxylgruppe über eine Tosylatgruppe in **133** in eine Iodidgruppe gewandelt^[73], so dass das Epoxyiodid **134** in einer Alkylierungsreaktion mit β -Diketon **135** umgesetzt werden konnte. Die Gruppe von Enomoto *et al.* hatte erwartet, dass sich das Alkylierungsprodukt **136** bildet, um durch Reduktion mit Zink-Staub den N-Hydroxy-chinolinring aufzubauen und danach intramolekular den Dihydrofuranring in **138** auszubilden. Das Alkylierungsprodukt cyclisierte allerdings direkt durch intramolekulare Epoxidöffnung. Da es zwei Ketogruppen und somit auch zwei Enolformen gibt, bilden sich auch die beiden Isomere **137a** und **137b**. Trotz Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte die intramolekulare Cyclisierungsreaktion von **136** nicht verhindert werden. Das Isomer **137a** besitzt die richtige Konstitution, um durch Reduktion mit Zink-Staub zum Aurachin H (**138**) umgesetzt zu werden.^[71]



Schema 29: Synthese des Aurachins H (**138**)

2.6 Suzuki-Kupplung

Wie in Kapitel 2.5.1 bereits erwähnt, ist die zentrale Zielsetzung dieser Arbeit – neben den Aspekten der Naturstoffsynthese von Aurachin A (**18**) und B (**17**) – auch die Optimierung der Reaktionsbedingungen einer Suzuki-Kupplung zwischen allylischen Boronsäuren und Chino-*lin*-Derivaten.

Der Ursprung der Kreuzkupplungen liegt im 19. Jahrhundert, als Wurtz und Fittig^[74] erstmals die Reaktion eines Alkylhalogenides mit einer metallorganischen Verbindung beschrieben. Seit der Entdeckung des Prototyps der modernen Kreuzkupplung durch Castro und Stephens in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts^[75] nehmen Übergangsmetall-katalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen immer mehr an Bedeutung zu.^{[76],[77]} Mittlerweile haben sie einen so

hohen Stellenwert erreicht, dass Heck, Negishi und Suzuki für ihre Bemühungen auf diesem Gebiet im Jahre 2010 mit dem Chemie-Nobelpreis geehrt wurden.^[78]

Die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung ist die am weitesten verbreitete Übergangsmetall-katalysierte Reaktion zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung. Der Erfolg rührt aus einer Kombination von milden Reaktionsbedingungen, die eine Vielzahl von funktionellen Gruppen tolerieren und aus relativ stabilen, leicht herzustellenden und im Allgemeinen umweltschonenden bororganischen Verbindungen.^[79] Anfänglich wurde die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung nur für Kupplungsreaktionen zwischen $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ Zentren genutzt.^[80] Später wurde das Anwendungsgebiet weiter ausgedehnt, so dass auch Kohlenstoffatome anderer Hybridisierung wie z.B. sp^3 mit der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung umgesetzt werden konnten.^{[81],[82],[83],[84]} Die kürzlich bedeutendste Verbesserung ist die Entwicklung von phosphanfreien Katalysatorsystemen für die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung.^[85]

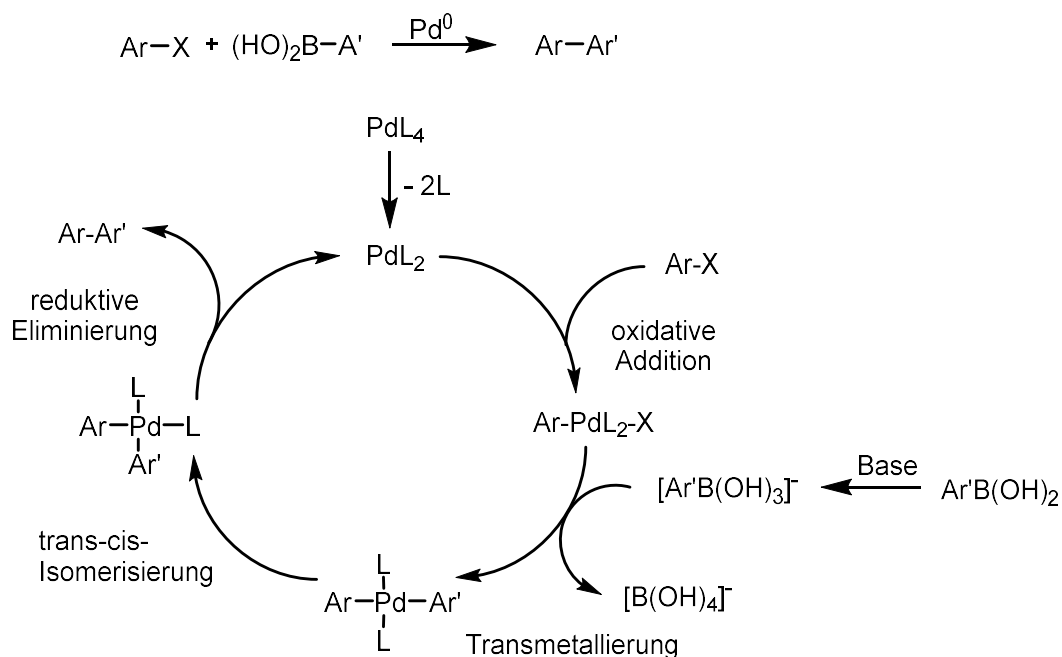
2.6.1 Katalysezyklus

Allgemeines

Unter der Suzuki- Reaktion versteht man die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Organoborverbindungen mit einer Halogenkomponente.^{[86],[87]} Moderne Varianten erlauben mittlerweile auch die Umsetzung unterschiedlicher Organobor-Verbindungen, wie z.B. Kaliumtrifluorboraten mit Halogeniden und alternativen Abgangsgruppen (z.B. Triflaten). Die eingesetzten Bor-Verbindungen haben dabei entscheidende Vorteile gegenüber anderen metallorganischen Verbindungen: Organoborate sind thermisch stabil, inert gegenüber Wasser und Luft und ungiftig, was ihre Handhabung erheblich erleichtert. Des Weiteren besitzen sie eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl von Substituenten, weshalb sie für den Aufbau unsymmetrisch substituierter Verbindungen von großem Nutzen sind. Gerade für die Naturstoffsynthese ist die Suzuki-Kupplung daher eine wichtige Reaktion.^[88]

In Schema 30 ist der Mechanismus der Suzuki-Reaktion gezeigt. Die Reaktion lässt sich in drei Schritte einteilen: oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung. Bei der oxidativen Addition wird das Halogenaren bzw. -triflat an $Pd(0)$ als katalytische Spezies addiert und es bildet sich ein stabiler trans- σ -Palladium(II)-Komplex aus.^[89] Nach Aktivierung der Boronsäure mit einer Base folgt die Transmetallierung (über einen Borat-Komplex) zu einem $Pd(II)$ -Komplex, der nun beide zu verknüpfenden Arylreste enthält.^[90] Die basischen Reaktionsbedingungen sind notwendig, da es aufgrund des hohen kovalenten Charakters der Bororganyle ohne Base zu keiner Transmetallierung kommt. Bei der reduktiven Eliminierung wird im letzten Schritt die Bindung zwischen den beiden an das Palladium addierten Resten geknüpft und das Produkt gebildet. Dazu ist eine vorgelagerte Isomerisierung zum *cis*-

Komplex notwendig. Durch die ablaufende Eliminierung kommt es zu einer Reduktion von Pd(II) zu Pd(0), der Katalysator steht wieder für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung.^{[86],[91]}



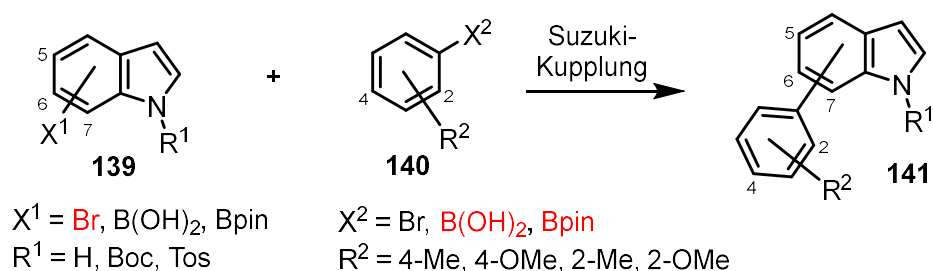
Schema 30: Allgemeiner Mechanismus der Suzuki-Kupplung

2.6.2 Boronsäureester versus Boronsäuren

Da sich während den Vorarbeiten in der Masterarbeit gezeigt hatte, dass die Suzuki-Kupplungen mit der Geranylboronsäure (**111**) und dem Chinolin-*N*-oxid **112** erfolgversprechende Ergebnisse geliefert hatte, ist auch eine Studie zu der Thematik Boronsäureester versus Boronsäure von Interesse.

2.6.2.1 Systematisch vergleichende Studie nach Lloyd-Williams *et al.* und Giralt *et al.*

Bisher wurden noch keine systematisch vergleichenden Studien durchgeführt, die den Einfluss von Boronsäure versus Boronsäureestern bzw. den Einfluss der Halogenkomponenten untersuchen. In der Studie von Lloyd-Williams *et al.* und Giralt *et al.* wurden 4 Suzuki-Kupplungstestserien durchgeführt. Zum einen wurde entweder die Phenylboronsäure **140** bzw. der Phenylboronsäurepinakolester **140** mit Bromindol **139** umgesetzt und zum anderen wurde Phenylbromid **140** mit der Indonylboronsäure **139** bzw. dem Indonylboronsäurepinakolester **139** zur Reaktion gebracht. Der Substituent X^1 variiert nur im Benzolteil zwischen den Positionen 5, 6 und 7, während R^2 zwischen der Position 2 und 4 wechselt.^[92]



Schema 31: Suzuki-Kupplung zwischen Indolen **139** und Phenylderivaten **140**

An Hand der Ergebnisse konnten Aussagen über folgende Einflussfaktoren auf die Suzuki-Kupplung getroffen werden:

1. Einflussfaktor von Boronsäuren versus Boronsäureester
2. Tausch der Partnerrolle, d.h. die Rolle des Halogens und die der Boronsäurespezies werden vertauscht
3. Schützung des Stickstoffatoms im Heterocyclus. Dadurch wird der elektronische Charakter des Heterocyclus leicht verändert.

Da sich in den Voruntersuchungen in meiner Masterarbeit bereits herauskristallisiert hatte, dass der Heterocyclus in meinen Kupplungsreaktionen als Halogenkomponente vorliegt, wird der besseren Übersicht halber nur der Teil der Studie mit dem Bromindol **139** und der Phenylboronsäure bzw. dem -boronsäurepinakolester **140** vorgestellt. Außerdem liegt das Stickstoffatom im Heterocyclus als *N*-Oxid vor und kann somit nicht mit einem anderen Substituenten geschützt werden. Das *N*-Oxid erhöht die Elektronendichte im aromatische Ringsystem. Um Rückschlüsse auf das Reaktionsverhalten, auf Grund der Elektronenverteilung, ziehen zu können, sollte sich am Stickstoffatom ein elektronenschiebender Substituent befinden, das trifft weder auf die Boc-, noch auf die Tosylgruppe zu. Aus diesem Grund sind die Testergebnisse des ungeschützten Indols **139** noch am besten auf meinen Heterocyclus zu übertragen.

Zunächst werden die Ergebnisse der Testreihe, in der die **Phenylboronsäure 140** mit dem Bromindol **139** umgesetzt wird, betrachtet. Bei Umsetzungen mit Boronsäuren wird $\text{Pd(PPh}_3)_4$ als Katalysator, mit Na_2CO_3 als Base in einer Lösemittelmischung aus Toluol/Ethanol und Wasser verwendet. Erstens hat die Position des Bromatoms im Indol nur einen geringen Einfluss auf die Ausbeute. Zum Zweiten spielt es kaum eine Rolle, an welcher Position welcher Substituent der Phenylboronsäure **140** sitzt. Zum Dritten hat es auch so gut wie keinen Einfluss auf die Ausbeute, ob das heterocyclische Stickstoffatom geschützt oder ungeschützt vorliegt.^[92]

In der nächsten Testreihe wird der **Phenylboronsäurepinakolester 140** mit dem Bromindol **139** zur Reaktion gebracht. Bei Umsetzungen mit Boronsäureestern wird $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator, mit K_3PO_4 als Base und 1,4-Dioxan als Lösemittel verwendet. Werden die

Ergebnisse dieser Testreihe mit denen der vorhergehenden verglichen, so sind die Ausbeuten bei der Umsetzung mit dem Phenylboronsäurepinakolester **140** deutlich niedriger als mit der entsprechenden Phenylboronsäure **140**. In der zweiten Testreihe ist eine deutliche Abhängigkeit der Ausbeute von dem Substituenten am Stickstoffatom zu erkennen.^[92]

Zusammenfassend gilt, dass Suzuki-Kupplungen mit Boronsäureestern eine deutlich längere Reaktionszeit haben als die entsprechenden Reaktionen mit der Boronsäure. Daraus lässt sich schließen, dass die Phenylboronsäurepinakolester **140** weniger reaktiv sind als die Phenylboronsäuren **140**. Außerdem sind die Reaktionen mit den Boronsäureestern sterischen Hindernissen wie *ortho*-Substituenten gegenüber anfälliger. Die allgemein geringere Reaktivität der Boronsäureester hat ihren Ursprung eventuell in sterischen Faktoren, denn der Pinakolboronsäureester besitzt 2 Paar geminale Methylgruppen. Eventuell behindern diese Methylgruppen im Katalysezyklus den Schritt der Transmetallierung, so dass es zu einer geringeren Bildung an Biarylprodukt kommt.^[92]

2.6.2.2 Weitere Informationen zu Boronsäureestern und Boronsäuren

Auch die Arbeitsgruppe von Lloyd-Jones *et al.* hat sich mit diesem Themengebiet beschäftigt, und stellt die wichtigsten Besonderheiten in ihrem Review Artikel vor.^[79]

Boronsäureester

Die am häufigsten eingesetzten Boronsäureester bei der Suzuki-Miyaura Kupplung sind im Allgemeinen die Pinakol-, Neopentyl- und Catecholboronsäureester. Das beruht auf ihren vergleichbar niedrigen Kosten, ihrer Reaktivität, ihrer Stabilität und ihrer einfachen Herstellung im Vergleich zu einer Vielzahl anderer Boronsäureester, die zur Verfügung stünden.^[79]

Aufgrund der Eigenschaft, dass das Kohlenstoffatom als σ -Donator fungiert, können die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome im Boronsäureester leicht mit dem Boratom, das einen Elektronenmangel aufweist, in Wechselwirkung treten. Das führt dazu, dass die Lewis-Azidität reduziert wird und somit Boronsäureester weniger reaktiv als Boronsäuren sind. Gleichzeitig sind die Boronsäureester aber auch so stabil, dass sie mittels Säulenchromatographie isoliert und aufgereinigt werden können. Boronsäureester lösen sich leicht in apolaren Lösemitteln und anders als die Boronsäuren bilden sie keine Wasserstoffbrückenbindungen aus und sind somit nicht fähig, Oligomere auszubilden. Aus diesem Grund liegen Boronsäureester nur als Monomere vor.^[79]

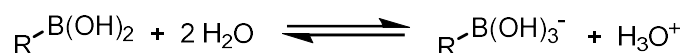
Es gibt verschiedene Studien, die die Reaktivitäten der unterschiedlichen Boronsäureester untereinander und im Vergleich zur Boronsäure untersuchen. Die Gruppe von Percec *et al.* hatte dazu eine Studie mit einer Nickel-katalysierten Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung durchgeführt. Da Nickel kostengünstiger als Palladium ist hatte die Gruppe bereits in der Vergangenheit die Reaktionsbedingungen für Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen mit Nickel optimiert. Dabei wird

eine Gesamtbewertung, die neben der Reaktivität auch die Atomökonomie, die Kosten und die Verfügbarkeit (käuflich erwerblich oder nur synthetisch herstellbar) der jeweiligen Boronverbindung betrachtet. Sowohl der Neopentyl- wie auch der Pinakolboronsäureester sind weniger effizient als die korrespondierenden Trifluoroborate und Boronsäuren. Letztere sind insgesamt betrachtet, die reaktivste Boronspezies für Kupplungsreaktionen.^[93]

Ganz offensichtlich zeigen die Boronsäureester eine größere chemische Stabilität als ihre korrespondierenden Boronsäuren, allerdings ist bis jetzt nicht aufgeklärt wie die aktive Spezies im Verlauf der Transmetallierung während der Suzuki-Miyaura Kupplung aussieht.^[79] Aus diesem Grund werden den meisten Suzuki-Kupplungen geringe Mengen Wasser zugesetzt, damit die Boronsäureester teilweise oder vollständig hydrolysiert werden können, damit der Schritt der Transmetallierung im Katalysezyklus problemlos ablaufen kann.^[94]

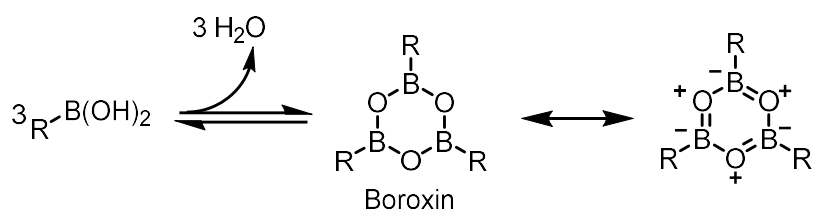
Boronsäuren

Boronsäuren wurden in der Suzuki-Miyaura Kupplung erstmal 1981 eingesetzt und genießen heute einen breiten Anwendungsbereich. Das Maß ihrer Brønsted Azidität hängt von dem Medium ab. In wasserfreien Medien kann die Hydroxylgruppe in der trigonalen Boronsäurespezies als Protonendonator fungieren. In wässriger Lösung induziert die Lewis-Säure die Ionisation von Wasser zu einem Oxoniumion und bildet dabei selbst ein Trihydroxyboronat aus (Schema 32).^[79]



Schema 32: Lewis Säure induzierte Brønsted-Azidität von Boronsäuren in wässriger Lösung

Im Allgemeinen lösen sich Boronsäuren leichter in organischen Lösemitteln als in neutralen wässrigen Lösungen. Unter wasserfreien Bedingungen stellt sich ein Gleichgewicht mit dem dreifachen Anhydrid (Boroxin) ein, ein entropischer Prozess führt zur Freisetzung von drei Äquivalenten Wasser. Des Weiteren können die Boroxine durch Ausbildung eines teilweise aromatischen Charakters in einem gewissen Maße stabilisiert werden, dabei bildet sich eine dreifache zwitterionische mesomere Struktur aus (Schema 33).^[79]



Schema 33: Entropisch begünstigte Dehydratisierung der Boronsäure, zum teilweise aromatischen Boroxin

2.6.3 Katalysatorenübersicht

Für die Suzuki-Kupplung stehen verschiedenen Palladiumquellen in den Oxidationsstufen 0 und II zur Verfügung. Außerdem werden für die Optimierung der Reaktionsbedingungen unterschiedliche ein- und zweizählige Phosphinliganden eingesetzt. Zur besseren Vorstellung werden die Katalysatoren und Liganden in den beiden folgenden Abbildungen dargestellt.

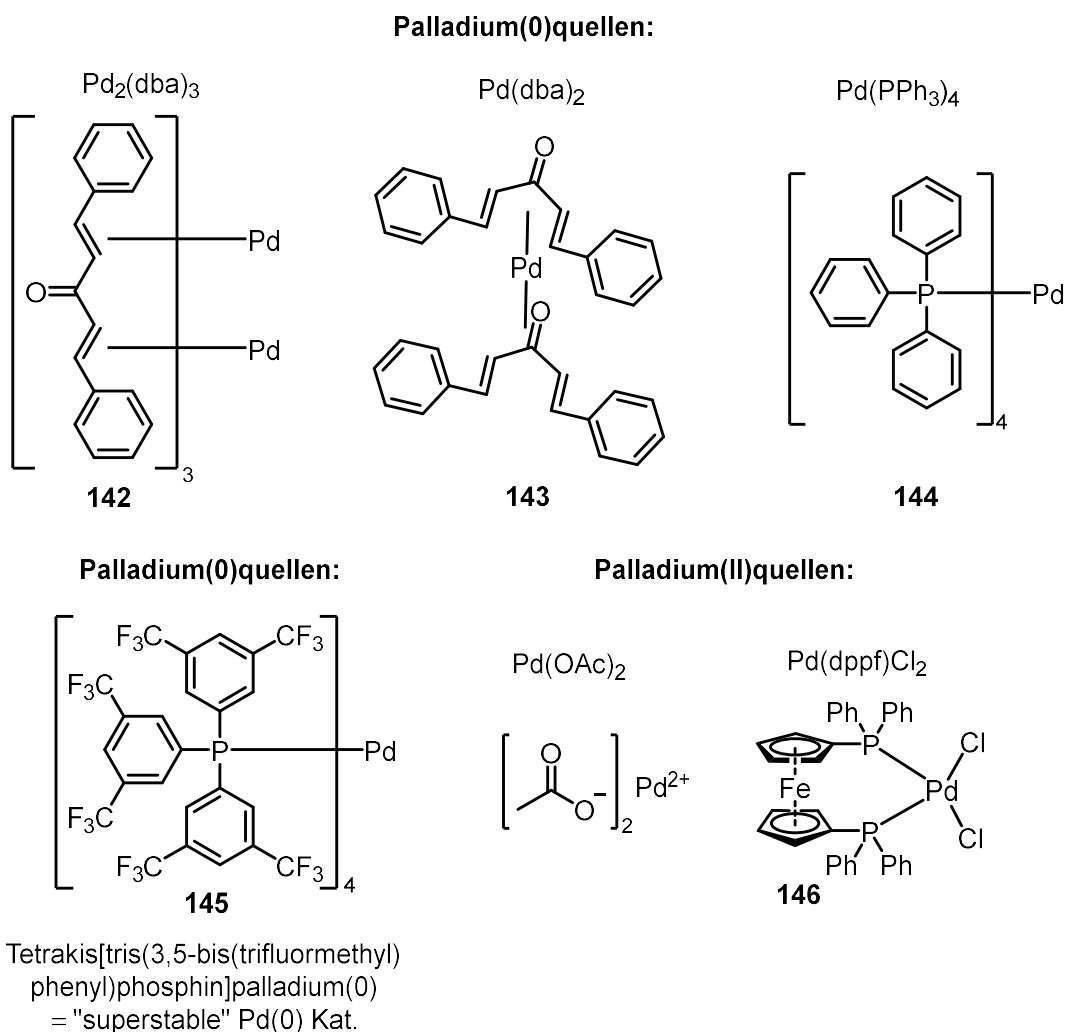


Abb. 12: Palladiumquellen: dba \triangleq Dibenzylidenacetone, dppf \triangleq 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

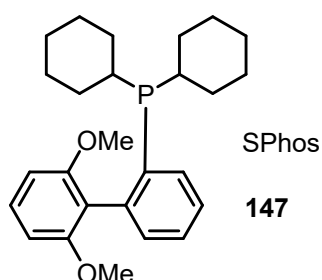
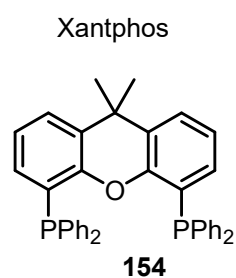
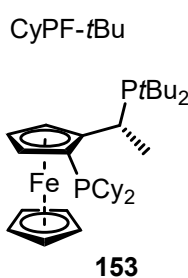
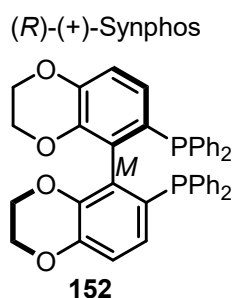
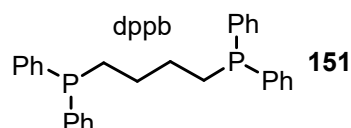
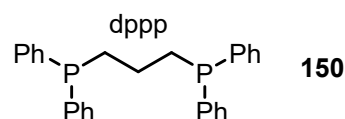
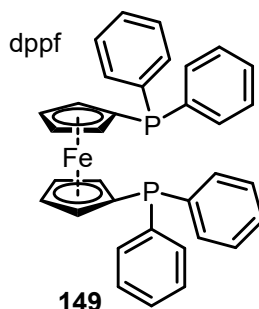
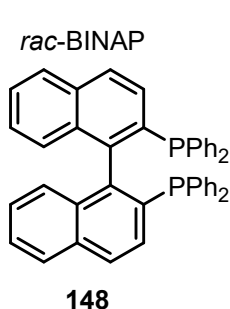
Einzähnige Phosphinliganden:**Zweizähnige Phosphinliganden:**

Abb. 13: Phosphinliganden: dppf \triangleq 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, dppp \triangleq 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan, dppb \triangleq 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan

2.6.4 Aktive Palladiumspezies

Werden für Kupplungsreaktionen wie z.B. unter anderem auch für die Suzuki-Kupplung, Palladium(0)- oder Palladium(II)quellen in Verbindung mit Liganden verwendet, so ist die Bildung verschiedener aktiver Katalysatorspezies möglich. Das Verhältnis der Palladiumquelle zum Liganden, die Zähigkeit des Liganden, das Lösemittel^[95] sowie die Zugabe einer Base^[96] sind mit dafür verantwortlich, welche aktive Katalysatorspezies gebildet wird. Die Palladiumquellen, die eingesetzt werden, sind meist besonders luftunempfindlich.

2.6.4.1 Palladiumquelle mit Dibenzylidenaceton-Liganden und Zugabe von ein- oder zweizähligen Phosphinliganden

Im Kapitel 4 werden unter anderem die Katalysatorsysteme $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ und $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{SPhos}$ sowie $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{SPhos}$ verwendet. In diesem Unterkapitel möchte ich auf die aus den Kombinationen aus Palladiumquelle und Liganden resultierenden aktiven Katalysatorspezies eingehen.

Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0)

Da in der Literatur keine Beispiele zur katalytisch aktiven Palladiumspezies aus $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit SPhos bekannt sind, jedoch zur katalytisch aktiven Palladiumspezies aus $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit PPh_3 und sowohl SPhos als auch PPh_3 zu den einzähligen Phosphinliganden (L) zählen, wird kurz auf diese aktive Katalysatorspezies eingegangen. Sie sind immer vom stöchiometrischen Verhältnis der Palladiumquelle zum Liganden abhängig. Bei meinen durchgeführten Suzuki-Kupplungen in Kapitel 4 beträgt dieses Verhältnis 1:1 oder 1:2. Wird $\text{Pd}(\text{dba})_2$ in Lösemitteln wie THF oder DMF mit zwei Äquivalenten PPh_3 versetzt, so bildet sich in Lösung der $\text{Pd}(0)(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ Komplex aus. Dieser wurde mittels Phosphor-NMR Spektroskopie, UV-Spektroskopie und Cyclovoltammetrie analysiert.^[95]

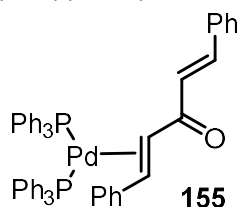
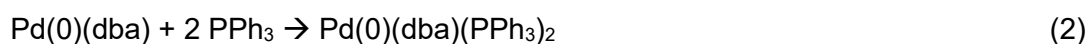


Abb. 14: Aktive Katalysatorspezies aus $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und zwei Äquivalenten PPh_3

Um den zweiten dba Liganden vollständig aus dem Palladiumkomplex $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ zu entfernen, müssten mindestens 50 Äquivalente PPh_3 zugegeben werden.^[97] Entgegen der früheren Annahme, dass es sich bei dem dba Liganden um einen sehr instabilen Liganden handelt, lässt sich nur das erste dba Molekül leicht gegen zwei einzählige Phosphinliganden austauschen, während das zweite dba Molekül nur schwer zu entfernen ist. Komplexe der Form PdL_3 (d.h. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$) werden nicht gebildet.^[95]

Zu den zweizähligen Phosphinliganden (L-L) gehören z.B. BINAP, DIOP, dppp, dppb und dppf. Normalerweise bildet $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit zwei Äquivalenten eines zweizähligen Liganden einen $\text{Pd}(\text{L-L})_2$ Komplex aus. Dieser Komplex ist jedoch nicht aktiv, so dass kein Katalysezyklus

durchlaufen werden kann. BINAP stellt eine große Ausnahme dar, denn auch zwei Äquivalente BINAP bilden mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ den aktiven $\text{Pd}(\text{dba})(\text{BINAP})$ Komplex aus.^[95]

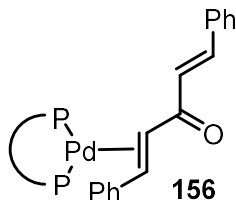
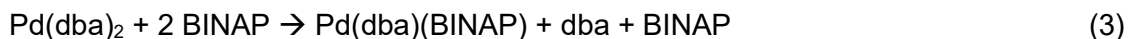


Abb. 15: Aktive Katalysatorspezies aus $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und zwei Äquivalenten BINAP

Wird ein Äquivalent eines zweizähligen Phosphinliganden zugegeben wie z.B. dppm, dppb, dppp oder DIOP dann bildet sich über mehrere Stufen die aktive Katalysatorspezies $\text{Pd}(\text{dba})(\text{L-L})$ aus. Eine Zwischenstufe ist dabei auch der $\text{Pd}(\text{L-L})_2$ Komplex, der sich allerdings in die aktive $\text{Pd}(\text{dba})(\text{L-L})$ Spezies umwandelt. Eine Ausnahme stellt ebenfalls BINAP, ebenso wie dppf dar. Denn diese beiden Liganden bilden direkt die katalytisch aktive Palladiumspezies $\text{Pd}(\text{dba})(\text{L-L})$ aus, ohne dabei Zwischenstufen zu durchlaufen.^[95]



Zusammenfassend gilt, dass ein- und zweizählige Phosphinliganden mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ stabile aktive Katalysatorkomplexe eingehen wie $\text{Pd}(\text{dba})\text{L}_2$ oder $\text{Pd}(\text{dba})(\text{L-L})$. Diese Komplexspezies liegen jeweils als Hauptkomponente in der Lösung vor. Sie stehen immer im Gleichgewicht mit dba und anderen Komplexspezies. Die Stabilität der Komplexe und die Lage des Gleichgewichtes hängt vom verwendeten Lösemittel, der Base und des jeweiligen Phosphinliganden ab.^[95]

Neben $\text{Pd}(\text{dba})_2$ als Palladium(0)quelle gibt es auch das Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, das weit verbreitet als Precursor zur Synthese komplexer Palladiumspezies eingesetzt wird.^[98] Wird $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit BINAP im Verhältnis 1:2 umgesetzt, so bildet sich der Komplex $\text{Pd}(\text{BINAP})(\text{dba})$ aus. BINAP als zweizähliger Phosphinligand dient in Kombination mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ als hervorragendes System, um Kohlenstoff-Stickstoff Bindungen aufzubauen.^[99] Durch die Zugabe von Aminen und Basen wie z.B. NaOtAm zu BINAP und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ können sich neben dem $\text{Pd}(\text{BINAP})(\text{dba})$ Komplex auch folgende katalytisch aktiven Komplexe bilden: $\text{Pd}(\text{BINAP})_2$ und $[\text{Pd}(\text{BINAP})]_2(\text{dba})$. In wie weit sich diese Komplexe auch ausbilden, wenn das Verhältnis zwischen Palladiumquelle und Liganden 1:1 beträgt wird in der Literatur nicht beschrieben. Mit einzähligen Phosphinliganden (PR_3) im Verhältnis zu $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 2:1 bildet sich folgende aktive Palladiumspezies aus $\text{Pd}(\text{dba})(\text{PR}_3)_2$.^[98]

Die Arbeitsgruppe von Peng *et al.* hat eine Studie durchgeführt, um die katalytische Reaktivität und den entsprechenden Mechanismus von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit jeweils binären gemischten Ligandensystemen zu untersuchen.^[100] Dabei handelte es sich um Kreuzkupplungsreaktionen zum Aufbau von C-N und C-S Bindungen in Nukleosiden. Die gemischten Ligandensysteme bestanden zum einen aus einer Synphos/Xantphos und zum anderen aus einer CyPF-*t*Bu/Xantphos Mischung. Die katalytisch aktive „ $\text{Pd}(0)\text{L}_n$ “ Spezies wurde *in situ* gebildet und mittels Phosphor-NMR-Spektroskopie und Cyclovoltammetrie charakterisiert. Das Palladium zu Ligandenverhältnis liegt bei 1:1,2. Mit der binären Ligandenmischung Synphos/Xantphos (im Verhältnis 2:1) wird mit beiden Palladiumquellen jeweils (Synphos) $\text{Pd}(\text{dba})$ als katalytisch aktive Palladiumspezies identifiziert. Dabei liefert die Phosphor-NMR-Spektroskopie zur Cyclovoltammetrie identische Ergebnisse. Zusammenfassend gilt, dass $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ über eine gleichwertige katalytische Effizienz verfügen, sowie einen katalytisch ähnlichen Mechanismus während der palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion durchlaufen. In wie weit diese Aussagen auch auf binäre Palladium-Liganden-Systeme übertragen werden können, wird in dem Artikel nicht erwähnt.^[100]

2.6.4.2 Palladiumacetat mit zweizähnigen Phosphinliganden

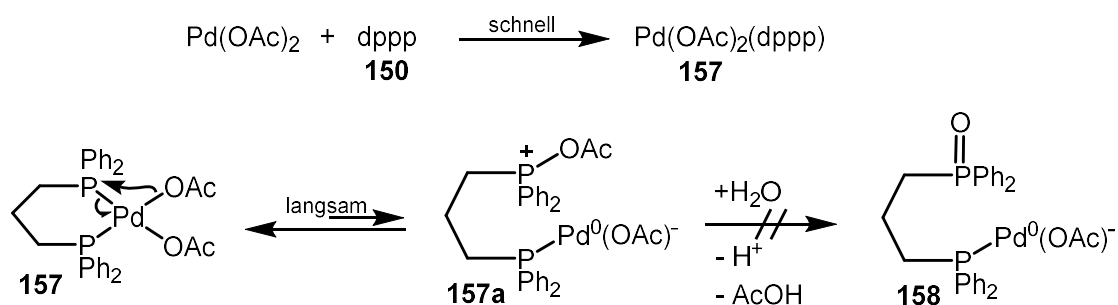
2.6.4.2.1 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan \triangleq dppp

Im Gegensatz zu den Palladiumquellen $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ liegt das Palladium im $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in der Oxidationsstufe II vor. Für den Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung wird jedoch eine Palladiumspezies der Oxidationsstufe 0 benötigt, das bedeutet durch Reaktionen mit den zweizähnigen Phosphinliganden dppp und dppb wird diese aktive Palladiumspezies erzeugt, da das Palladium reduziert wird, muss das Phosphoratom im Liganden oxidiert werden. Bei einzähnigen Liganden wie z.B. PPh_3 ist das leicht realisierbar, denn es wird das PPh_3 -Oxid gebildet, das nicht weiter an katalytischen Reaktionen teilnimmt. Im Fall der zweizähnigen Liganden gestaltet sich diese Situation etwas schwieriger. Der Ligand dppp ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$) wird nur an einem Phosphoratom zum entsprechenden Oxid ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2(\text{O})$) \triangleq dppp(O) oxidiert. Zurück bleibt ein einzähniger Phosphinligand, der weiterhin fähig ist, an einen Palladiumkomplex zu koordinieren. Das Verhältnis von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu dppp oder dppb trägt auch hier zur entsprechenden Ausbildung von aktiven Palladiumspezies bei. Auch hier werden die Palladiumspezies mittel Cyclovoltammetrie und NMR-Spektroskopie charakterisiert.^[101]

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: dppp 1:1

Das dppp lagert sich am $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ an, allerdings bleibt die Oxidationsreaktion in DMF und bei Raumtemperatur aus, so dass sich nicht unmittelbar der gewünschte Palladium(0)komplex **158** ausbildet. Es wird vermutet, dass es sich um eine langsame endergone

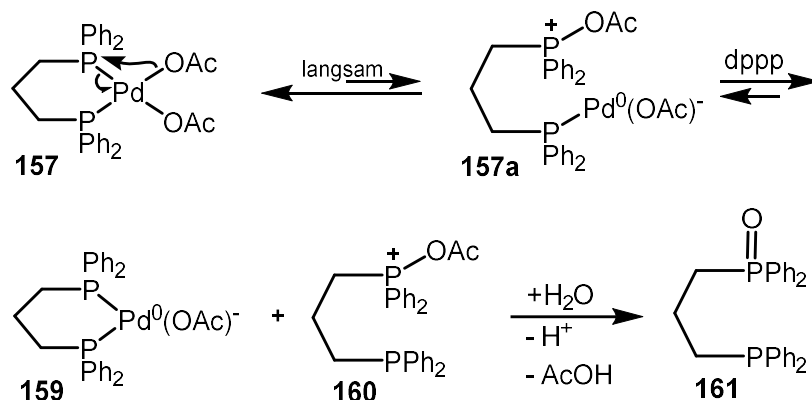
Gleichgewichtsreaktion handelt, so dass sich nur geringe Konzentrationen an **158** bilden, die im nachfolgenden Schritt der Oxidativen Addition direkt umgesetzt werden. Auch durch Zugabe von Wasser konnte das Gleichgewicht nicht auf die rechte Seite verschoben werden.^[101]



Schema 34: Umsetzung von Pd(OAc)_2 mit einem Äquivalent dppp (**150**)

Pd(OAc)_2 : dppp 1:2

Auch bei diesem Verhältnis bildet sich zunächst der $\text{Pd(OAc)}_2(\text{dppp})$ Komplex **157a** aus, allerdings reagiert dieser mit dem 2. Äquivalent dppp in einer weiteren Gleichgewichtsreaktion zu der katalytisch aktiven Pd^0 Spezies **159**. Dppp übernimmt dabei die Rolle des Reduktionsmittels. Verbindung **160** wird im nächsten Schritt durch Reaktion mit Wasser zu dem Phosphinoxid **161** umgesetzt.^[101]



Schema 35: Aktive Katalysatorspezies **159** aus Pd(OAc)_2 und dppp (**150**) im Verhältnis 1:2

In Kapitel 4 wird neben dem Liganden dppp (**150**) auch der dppb (**151**) Ligand eingesetzt, so dass die beiden Phosphoratome über eine Butylkette miteinander verbunden sind. Da sich lediglich die Länge der Kohlenstoffkette um eins ändert, wird davon ausgegangen, dass die vorherigen Studien zur Bildung der aktiven Pd^0 -Katalysatorspezies auch auf diesen Liganden übertragbar sind. Da das Verhältnis von Pd(OAc)_2 zu dppb (**151**) meist 1:1 oder 1:1,5 beträgt kann nach dem bisherigen Stand der Literatur keine Aussage darüber getroffen werden, ob sich nur die Hälfte des Pd(OAc)_2 in die katalytisch aktive Pd^0 -Spezies umwandelt, oder ob sich Verbindung **157a** in geringen Mengen ausbildet und sich das Gleichgewicht, durch die Weiterreaktion der Palladiumspezies in der nachfolgenden oxidativen Addition, leicht auf die rechte Seite verschiebt. Außerdem werden die Reaktionen in Kapitel 4 nicht in DMF und nicht

bei Raumtemperatur durchgeführt. Es gibt keine Studien, in wie weit sich eine höhere Temperatur und ein anderes Lösemittel auf die aktive Pd⁰-Spezies auswirken.

2.6.4.2.2 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen \triangleq dppf

Für Kupplungsreaktionen ist Pd(dppf)Cl₂ ein weit verbreiteter Katalysator.^{[102],[103]} Außerdem wird in verschiedenen Reaktionsvorschriften oft auch die Kombination aus Pd(OAc)₂ und dppf verwendet.^{[104],[105]} Die Arbeitsgruppe von Joshaghani *et al.* hat kinetische Studien zur Komplexbildung zwischen Palladium(II)acetat und dem Liganden dppf (**149**) durchgeführt. Die Charakterisierung der Komplexe erfolgte über Multikern-NMR spektroskopische Untersuchungen und über die ICP Elementanalyse. Im Festkörper liegt das Pd(OAc)₂ als Trimer vor, in Lösung jedoch als Monomer. Die Komplexierungsversuche werden alle in Lösung durchgeführt, entweder in deuteriertem DMSO oder deuteriertem Chloroform. Pd(OAc)₂ und dppf werden im Verhältnis 1:1 eingesetzt. In CDCl₃ bildet sich direkt und zügig der [Pd(OAc)₂(dppf)] Komplex aus. Während sich in DMSO zunächst das M₂L₂ di-Palladium Intermediat bildet. Nach einiger Zeit reagiert das Intermediat jedoch auch zu dem [Pd(OAc)₂(dppf)] Komplex weiter. Durch die Koordinationsfähigkeit des DMSO, wird die Koordination des dppfs an das Palladium verlangsamt. Dadurch ist es möglich, dass sich das M₂L₂-Intermediat bilden kann. Die Komplexbildung aus Metall und Ligand stellt oft den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, bevor die aktive Palladiumspezies im Katalysezyklus zum Einsatz kommt.^[106] In der aktiven Pd(0)-Spezies koordiniert der zweizählige dppf Ligand mit beiden Phosphoratomen an das zentrale Palladium **162**. Zweizähligen Liganden wird außerdem zugeschrieben, dass sie im Katalysezyklus den Schritt der reduktiven Eliminierung sehr effektiv durchführen und somit die Anzahl der Eliminierungsdurchläufe erhöhen. Der Bisswinkel zwischen P-Pd-P beträgt bei einem zweizähligen Phosphinliganden 96°, dadurch wird der Winkel zwischen den beiden Resten R¹ und R² verringert, ihre Orbitale überlappen besser und somit wird der Schritt der reduktiven Eliminierung beschleunigt.^[102]

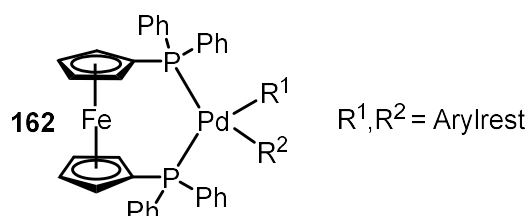
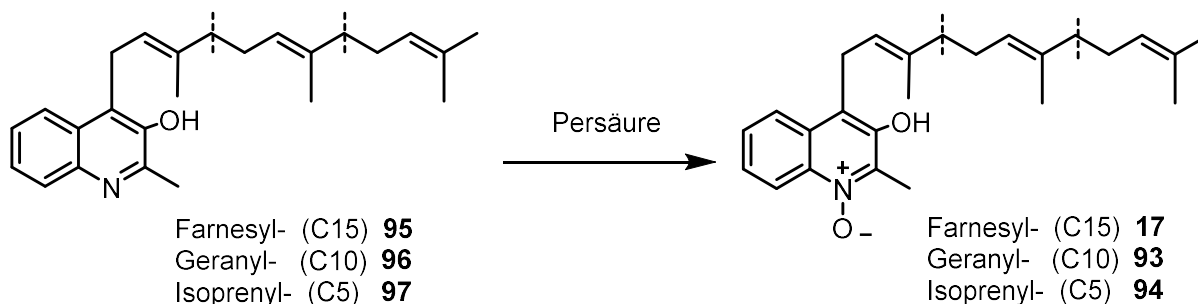


Abb. 16: Aktive Palladiumspezies aus Pd(dppf)

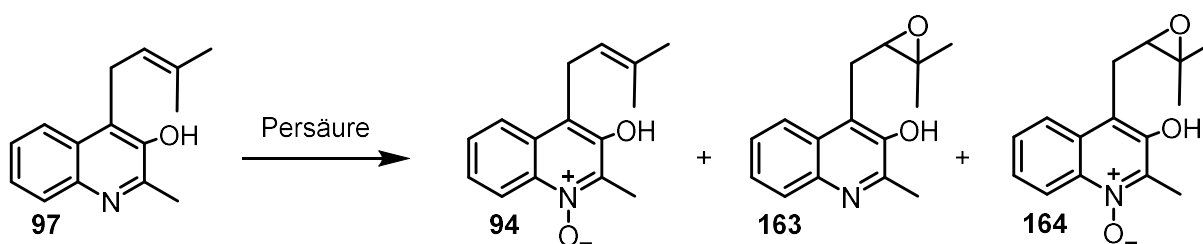
2.7 *N*-Oxidation des Chinolingrundgerüsts

Da die beiden Aurachine A (**18**) und B (**17**) als *N*-Oxide vorliegen, muss in der Syntheseplanung noch die *N*-Oxidation des Chinolingerüsts mitberücksichtigt werden. Die *N*-Oxidation von Heteroaromaten ist in der Literatur bereits bekannt und wird oft mit Hilfe von Persäuren durchgeführt.^[107]



Schema 36: *N*-Oxidation am Chinolingrundgerüst

Persäuren bilden in der Prileschajew-Reaktion aus elektronenreichen Doppelbindungen Epoxide.^[108] Die Seitenkette am Chinolingerüst enthält je nach Länge 1 bis 3 Doppelbindungen, die alle elektronenreich sind, so dass bei der *N*-Oxidation diese Konkurrenzreaktion möglich ist (Schema 37). Bei der Synthese von Aurachin C (**16**) von Lisa Dejon ist dieses Problem ebenfalls aufgetreten.^[10] Bis heute ist keine Möglichkeit beschrieben, um in Gegenwart von ungesättigten Seitenketten eine *N*-Oxidation selektiv durchzuführen. Dieses Problem kann nur umgangen werden, in dem die *N*-Oxidation vor der Suzuki-Kupplung durchgeführt wird. In meiner Masterarbeit wurden die ersten Versuche dazu durchgeführt und es wurde bereits in mäßigen Ausbeuten Kupplungsprodukt erhalten.^[64]



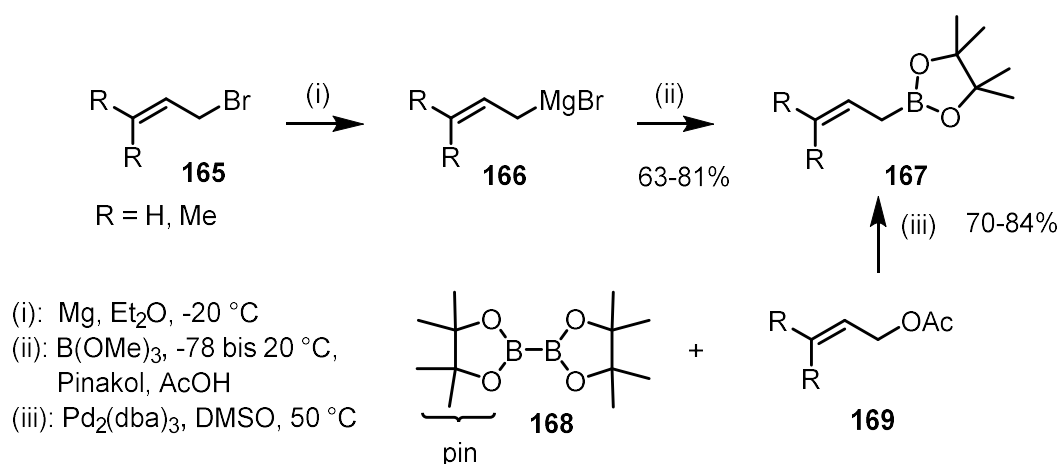
Schema 37: gewünschtes Produkt **94** und mögliche Nebenprodukte **163** und **164** bei der *N*-Oxidation von Isoprenylchinolin **97** mit *m*-CPBA

2.8 Literaturbekannte Suzuki-Kupplungen

2.8.1 Suzuki-Kupplungen mit Prenylboronsäureestern und Arylsystemen

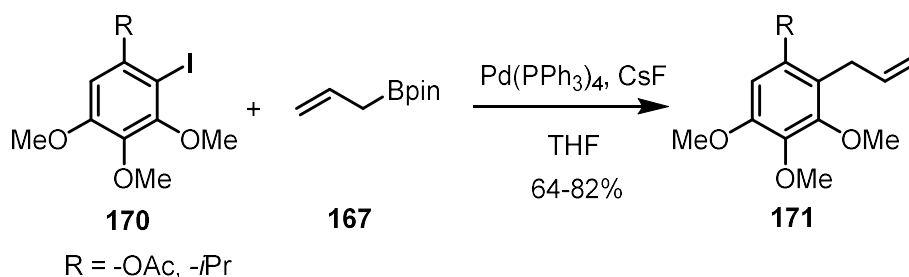
Die Arbeitsgruppe von Gerbino *et al.* hat sich mit der Synthese von Prenyl- bzw. Allyl-substituierten Aromaten durch Suzuki-Kupplung beschäftigt. Dabei können sowohl Arylhalogenide mit Prenyl- bzw. Allylboronsäureestern **167** umgesetzt werden als auch Arylboronsäuren bzw. Arylbortrifluoride mit Allylbromiden.^[109]

Die Prenyl- bzw. Allylboronsäureester **167** können über zwei unterschiedliche Wege hergestellt werden. Zum einen ausgehend von den entsprechenden Allylbromiden **165** über eine Grignard Intermediat **166** und zum anderen aus den entsprechenden Prenyl- bzw. Allylacetaten **169** und Bis(pinacolato)diboron **168** (Schema 38).^[109]



Schema 38: Synthesemöglichkeiten für Prenyl- bzw. Allylboronsäureester **167**

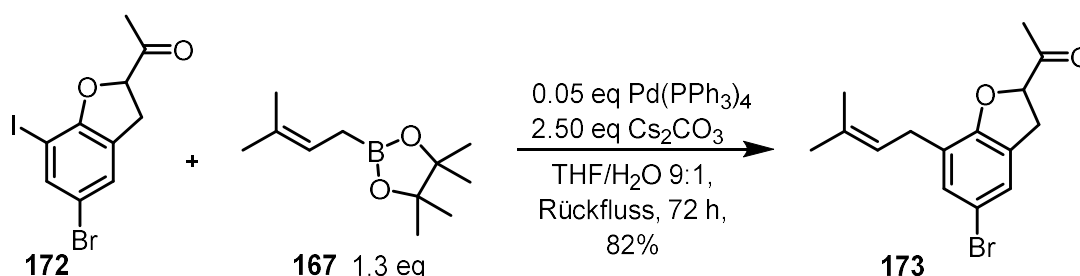
Nach einem Screening verschiedener Katalysator-Ligand-Systeme zur Suzuki-Kupplung wurden die besten Ergebnisse mit Pd(PPh₃)₄ und CsF in THF mit Ausbeuten zwischen 75 und 90% erzielt. Zudem zeigte sich, dass unter den gefundenen Reaktionsbedingungen auch sterisch anspruchsvolle Arylhalogenide **170**, in guten Ausbeuten umgesetzt werden können (Schema 39).^[109]



Schema 39: Suzuki-Kupplung eines sterisch anspruchsvollen Arylhalogeniden **170** mit Allylboronsäurepinakolonester (**167**)^[109]

Generell wurden die besten Ergebnisse jedoch mit Arylbortrifluoraten und Prenyl- bzw. Allylbromiden **165** erzielt. Wie in Kapitel 2.6.2.2 bereits beschrieben, zählen die Trifluoroborate zu den reaktivsten Boronsäurespezies für Kupplungsreaktionen. Bei Verwendung dieser Vorstufen konnte neben dem Einsatz von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als stabile Palladium-Spezies und der besseren Handhabung der Reagenzien auch die Bildung von Nebenprodukten, wie z. B. Homokupplungsprodukten, vermieden werden.^[109]

Neben den sterisch anspruchsvollen Arylhalogeniden **170** konnte auch das substituierte 2,3-Dihydrobenzofuran **172** mit dem Prenylboronsäurepinakolester (**167**) mittels 5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Katalyse mit 82% in guten Ausbeuten zu dem Produkt **173** umgesetzt werden.^[110]

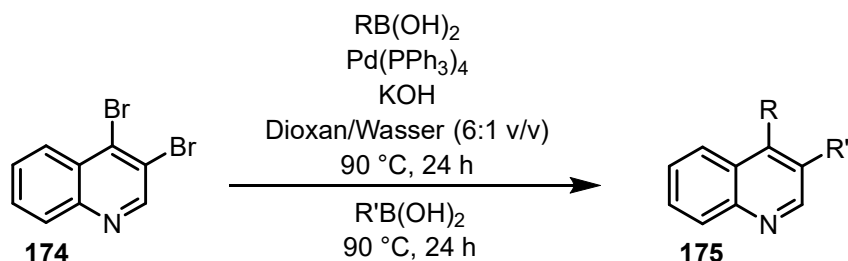


Schema 40: Suzuki-Kupplung mit Prenylboronsäurepinakolester (**167**)

2.8.2 Suzuki-Kupplungen mit Chinolinsystemen

2.8.2.1 Chinolinsysteme mit Aryl- bzw. Vinylboronsäure

Die Arbeitsgruppe von Piali *et al.* hat sich ausführlich mit der Suzuki-Kupplung zwischen Chinolinsystemen und Arylboronsäuren beschäftigt. Es werden verschieden substituierte Chinolinsysteme mit einer Vielzahl unterschiedlicher Arylboronsäuren umgesetzt. Es ist sogar gelungen, 3,4-Dibromchinoline (**174**) selektiv in einer Eintopfreaktion zuerst an der reaktiveren Position 4 mit einer aromatischen Boronsäure umzusetzen, um anschließend die Position 3 mit einer anderen aromatischen Boronsäure zu besetzen (Schema 41).^[111]



Schema 41: Suzuki-Kupplung mit 3,4 Dibromchinolinen (**174**)

Tabelle 3: Verschiedenen Kombinationen der Umsetzung von 3,4 Dibromchinolin (**174**)

Eintrag	R	R'	Ausbeute [%] ^a
1	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	70
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	68
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2-Thiophenyl	68
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>trans</i> -1-Heptenyl	0 ^b
5	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	52
6	2-Thiophenyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	33
7	<i>trans</i> -1-Heptenyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	68

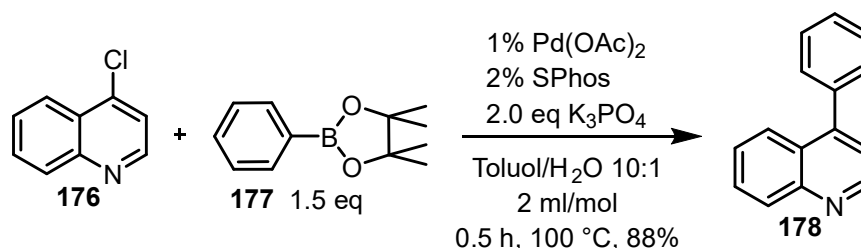
^a isolierte Ausbeute^b es wurde das zweifach mit *p*-MeOC₆H₄ substituierte Chinolin isoliert mit einer Ausbeute von 72%

Wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist, ist es sogar möglich, eine Suzuki-Kupplung zwischen dem Chinolinsystem und einer Vinylboronsäure durchzuführen. Hierbei muss jedoch auf die Reihenfolge der Zugabe der Boronsäuren geachtet werden (Einträge 4 und 7).^[111] In unserem Arbeitskreis durchgeführte Studien konnten das Ergebnis aus Eintrag 7 nicht reproduzieren. Es wurde das einfach bzw. zweifach mit *para*-Methoxybenzyl substituierte Chinolinderivat erhalten. Diese Reaktionsbedingungen stellen somit einen Anfang für die weiteren Testreihen dar, wobei noch einiges an Optimierungsarbeit geleistet werden muss.

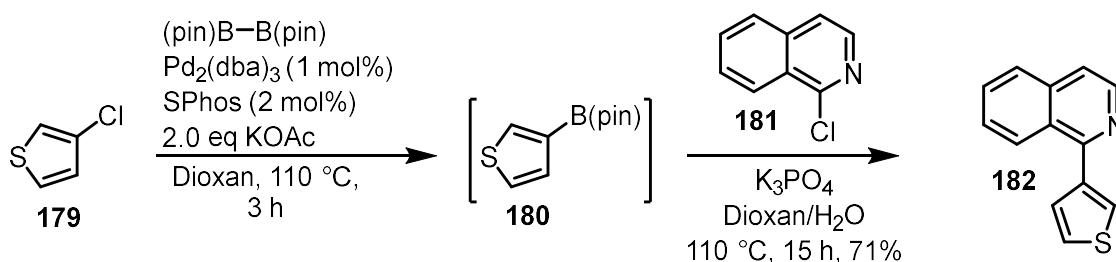
In der Literatur sind noch weitere Bedingungen für Suzuki-Kupplungen mit Chinolinsystem bekannt, allerdings nur mit Arylboronsäuren und nicht mit Allylboronsäuren(-estern).^{[112],[113]}

2.8.2.2 Chinolinsystem mit Arylboronsäurepinakolester

Suzuki-Miyaura Kupplungen von Aryl- oder Heteroarylhalogeniden mit Aryl, Heteroaryl- und Vinylboronsäuren laufen mit dem Liganden SPhos (**147**) und Pd(OAc)₂ in guten bis exzellenten Ausbeuten ab. Der Ligand verleiht diesen Prozessen eine beispiellose Aktivität, so dass Biaryle auch mit geringen Katalysatormengen aufgebaut werden können. In der unten aufgeführten Reaktion wird der Arylboronsäurepinakolester **177** zusammen mit dem 4-Chlorchinolin (**176**) mit entsprechend hohen Ausbeuten zum Produkt **178** umgesetzt.^[94]

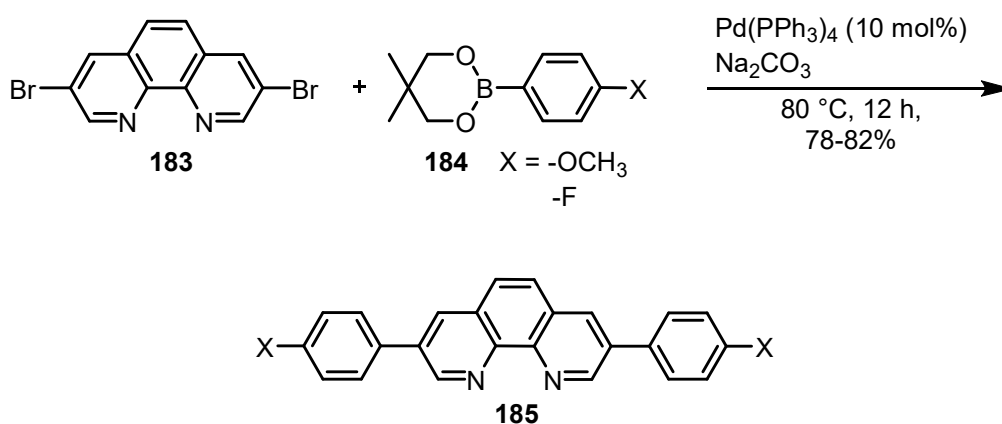
**Schema 42:** Suzuki-Kupplung mit dem 4-Halochinolin **176** und dem Arylboronsäurepinakolester (**177**)

Die Gruppe von Buchwald *et al.* hat ein katalytisches System auf SPhos (**147**) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (**142**) basierend entwickelt, um im Eintopf-Verfahren unsymmetrische Biarylverbindungen aus unterschiedlichen Aryl- oder Heteroarylchloriden zu synthetisieren. Im ersten Schritt wird unter Palladiumkatalyse und Bis(pinakolato)diboron der Boronsäurepinakolester **180** eingeführt, der ohne weitere Aufarbeitung mit dem Arylchlorid **181** umgesetzt wird. Es entsteht in guten Ausbeuten das gewünschte heterocyclische Biaryl **182**.^{[114],[115]}



Schema 43: Suzuki-Kupplung mit 1-Chlorisochinolin (**181**) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos als Liganden

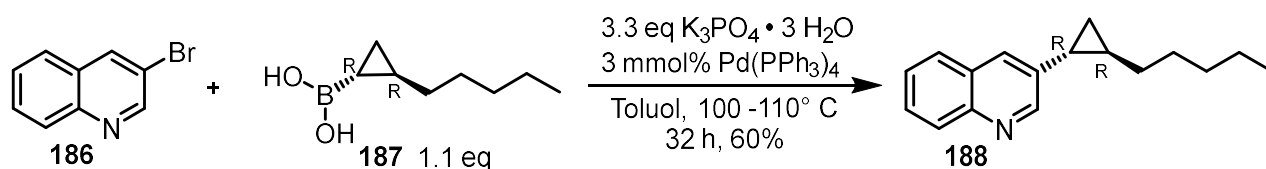
Die unten aufgeführte Suzuki-Kupplung zwischen dem 3,8-Dibrom-1,10-phenanthrolin (**183**) und dem Boronsäureacetalester **184** trägt zur Synthese multifunktionaler 1,10-Phenanthroline bei, als Katalysator dient $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ mit einer Konzentration von 10 mol%.^[116]



Schema 44: Suzuki-Kupplung am 1,10-Phenanthrolin (**183**) mit Boronsäureacetalester **184**

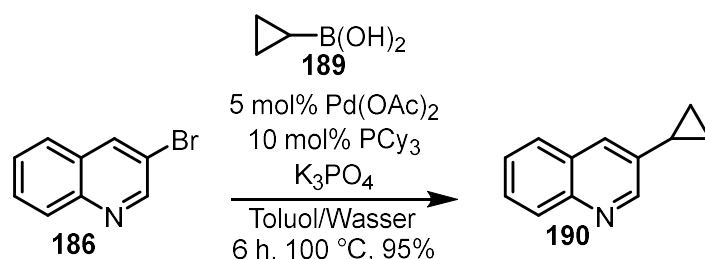
2.8.2.3 Chinolinsysteme mit Alkylboronsäuren

Die Gruppe von Ma *et al.* hat ein 3-Bromchinolin (**186**) mit einer chiralen Alkylboronsäure **187**, unter Erhalt der Stereochemie und mit guten Ausbeuten, umgesetzt (Schema 45).^[117] Die Boronsäure **187** enthält einen Cyclopropanring in direkter Nachbarschaft zum Bor. Elektrophilisch weisen Kohlenstoff-Dreiringe einen partiellen sp^2 -Charakter auf.



Schema 45: Suzuki-Kupplung zwischen einem 3-Bromchinolin (**186**) und einer chiralen Cyclopropylboronsäure **187**

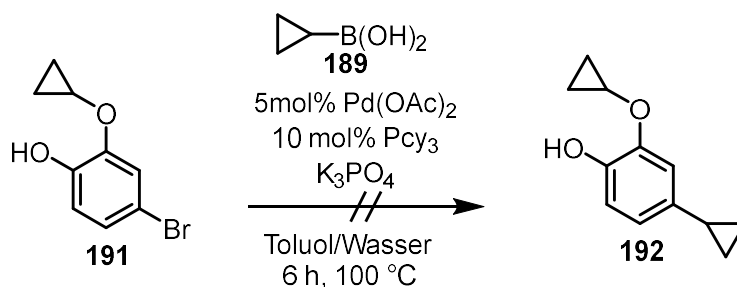
Der Gruppe von Wallace *et al.* ist es gelungen, Bedingungen für eine Suzuki-Kupplung zwischen Arylbromiden bzw. heteroaromatischen Bromiden **186** und der Cyclopropylboronsäure (**189**) zu entwickeln.^[118] Mit Brombenzol wurde ein Screening mit unterschiedlichen Katalysatoren und Lösemittelmischungen durchgeführt. Unten aufgeführt sind die optimierten Bedingungen.



Schema 46: Suzuki-Kupplung mit der Cyclopropylboronsäure (**189**) und dem 3-Bromchinolin (**186**)

Außer $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit PCy_3 wurden auch $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ getestet, allerdings mit Ausbeuten nicht über 60%. Die Ausbeuten der jeweiligen Reaktionen variierten auch in Abhängigkeit des Lösemittels und der damit maximal möglichen Reaktionstemperatur.^[118]

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden auch auf substituierte Brombenzolderivate **191** übertragen. Dabei hatten Wallace *et al.* festgestellt, dass sowohl Keto-, Ester-, Aldehyd-, Amino- und Ethergruppe sowie Nitrile und Fluor die Reaktion nicht beeinträchtigen. Allerdings findet in Gegenwart freier Hydroxylgruppen keine Kupplungsreaktion statt (Schema 47).^[118] Diese Feststellung bestätigt auch meine ersten Erkenntnisse aus meiner Masterarbeit, denn auch dort fand in Gegenwart der freien Hydroxylgruppe ebenfalls keine Kupplungsreaktion statt.



Schema 47: Suzuki-Kupplung mit einem Phenolderivat **191** und der Cyclopropylboronsäure (**189**)

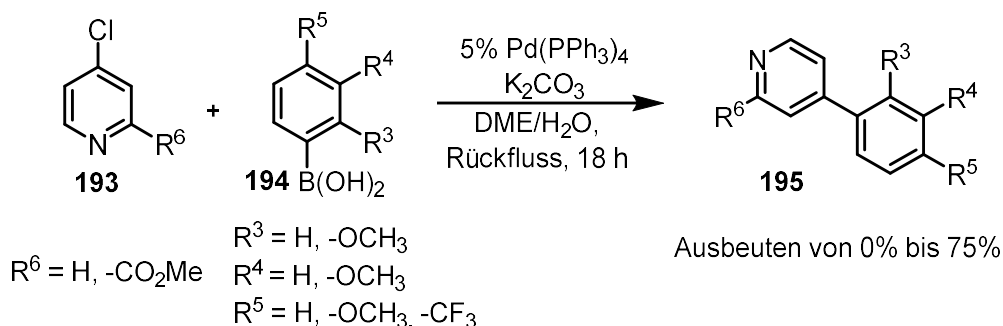
2.8.3 Suzuki-Kupplungen mit Chinolin-*N*-oxiden und Boronsäuren

2.8.3.1 Pyridine und Pyridin-*N*-oxide mit Arylboronsäuren

Da die Literatur auf dem Themengebiet der Suzuki-Kupplung mit Chinolin-*N*-oxiden sehr stark begrenzt ist, werden zunächst Pyridin-*N*-oxide betrachtet.

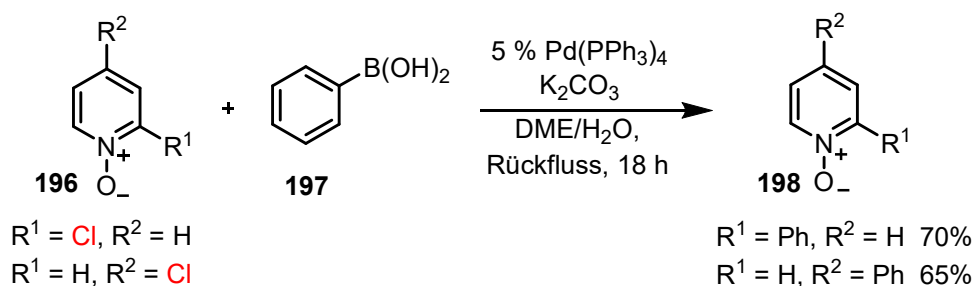
Mit den nachfolgenden Reaktionsbedingungen lassen sich 4- und 2-Chlorpyridine in moderaten bis exzellenten Ausbeuten kuppeln. Die korrespondierenden Pyridin-*N*-oxide reagieren in der gleichen Art und Weise.^[119]

Das 4-Chlorpyridin (**193**) wurde mit Arylboronsäuren **194** umgesetzt. Mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator konnten sowohl mit elektronenziehenden als auch elektronenschiebenden Substituenten an der Arylboronsäure moderate bis gute Ausbeuten an **195** erzielt werden.^[119]



Schema 48: Suzuki-Kupplung mit dem 4-Chlorpyridin (**193**)

Die Umsetzung der Phenylboronsäure (**197**) mit 2- und 4-Chlorpyridin-*N*-oxiden **196** liefert ebenfalls gute Ausbeuten an **198**.^[119]

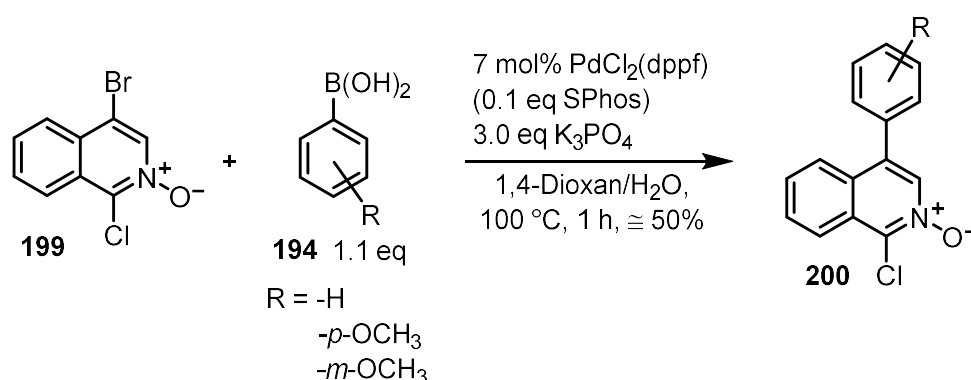


Schema 49: Suzuki-Kupplungen mit dem 2- bzw. 4-Chlorpyridin-*N*-oxid **196**

Durch Vergleich der Ausbeuten aus Schema 48 und Schema 49 wird deutlich, dass bei Kupplungsreaktionen mit Chlorpyridin-*N*-oxid (**196**) konstant gute Ausbeuten geliefert werden, während bei Chlorpyridin (**193**), die Ausbeuten in Abhängigkeit des Substitutionsmusters stark schwanken, aber mit 75% dennoch gute Ausbeuten erzielt werden.

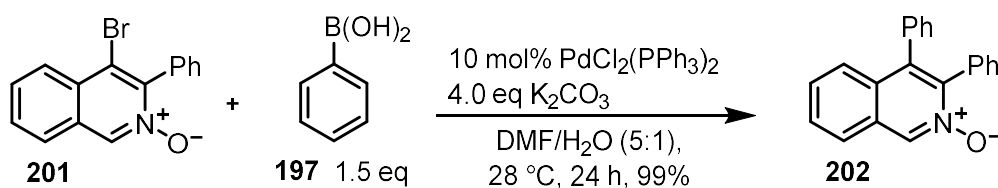
2.8.3.2 Isochinolin-*N*-oxid mit Arylboronsäuren

Die Gruppe von Cohen *et al.* entwickelt Liganden für Metallionen.^[120] Für die Ligandensynthese hatte die Gruppe Suzuki-Kupplungen mit dem Isochinolin-*N*-oxid **199** und einer Phenyl- bzw. Methoxyphenylboronsäure **194** durchgeführt. Wird bei der Kupplungsreaktion die Methoxybenzylboronsäure **194** verwendet, muss zusätzlich zu dem Katalysator Pd(dppf)Cl₂ noch der Ligand SPhos zugegeben werden. Die Ausbeuten der Reaktionen liegen beim nicht aufgereinigten Produkt **200** bei ca. 50%. Das Edukt **199** liegt zweifach halogeniert vor, da in der Vorschrift im Anschluss an die Suzuki-Kupplung noch eine Thionierungsreaktion in Position 1 durchgeführt wird.^[120] Die moderate Ausbeute könnte mit einer schlechten Selektivität bei der Bevorzugung des Broms in Position 4 bei der Kupplungsreaktion zusammenhängen.



Schema 50: Suzuki-Kupplungen mit Isochinolin-*N*-oxid **199**

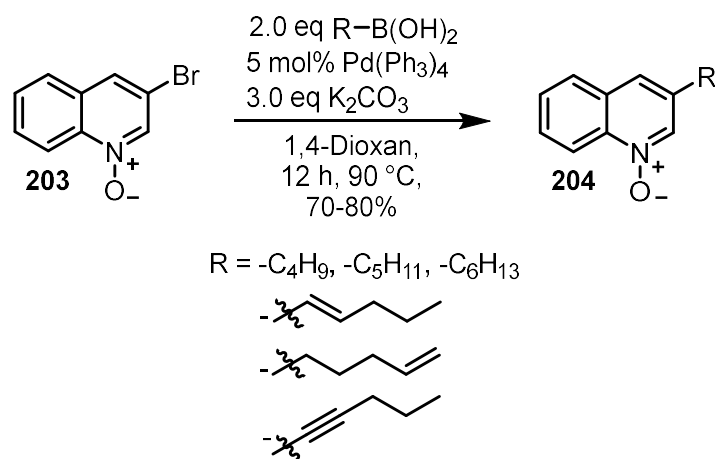
Aus dem 4-Bromisochinolin-*N*-oxid **201** konnten durch Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen mittels Palladiumkatalyse hochfunktionalisierte Isochinolin-*N*-oxide **202** mit sehr guten Ausbeuten aufgebaut werden.^[121]



Schema 51: Suzuki-Kupplung mit Isochinolin-*N*-oxid **201**

2.8.3.3 Chinolin-*N*-oxid mit Boronsäuren

Die Gruppe von Shimizu *et al.* beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Strukturen die als Agonisten des Toll-like Rezeptors 8 fungieren. Während der Syntheseroute wird auch eine Suzuki-Kupplung mit Pd(PPh₃)₄ zwischen einem 3-Bromchinolin-*N*-oxid (**203**) und verschiedenen Boronsäuren durchgeführt. Bei den Boronsäuren handelt es sich dabei um Alkyl-, Vinyl-, und Alkynylboronsäuren. Mit 70-80% an Produkt **204** werden gute Ausbeuten erzielt.^[122] Allerdings handelt es sich hier auch um das komplett unsubstituierte Chinolingerüst, vergleiche zusätzliche sterische oder elektronische Wechselwirkungen.



Schema 52: Suzuki-Kupplung mit 3-Bromchinolin-*N*-oxid (**203**) und Boronsäuren

2.9 Schutzgruppen

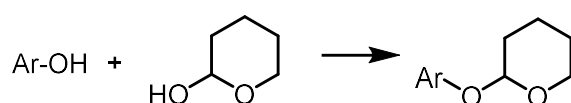
Nachdem sich in den Vorarbeiten in meiner Masterarbeit gezeigt hatte, dass eine Suzuki-Kupplung in Gegenwart einer freien Hydroxylgruppe nicht möglich ist, muss eine geeignete Schutzgruppe gefunden werden. Diese sollte nicht zu sperrig sein, da in der Nachbarposition die Kupplungsreaktion stattfindet. Sie muss den basischen Bedingungen der Suzuki-Kupplung standhalten und die Abspaltungsbedingungen müssen mit den Doppelbindungen der Seitenkette und dem *N*-Oxid kompatibel sein. Das schließt z.B. alle Schutzgruppen aus, die sich nur über eine Hydrierung bzw. reduktiv abspalten lassen.

EOM-Schutzgruppe (EOM \triangleq Ethoxymethyl-)



Die Methoxymethylether (MOM Ether) zählen zur ersten und einfachsten Schutzgruppe vom Acetaltyp.^[123] Die verwandte EOM-Schutzgruppe hat den Vorteil der besseren Handhabung des Chlormethylethylethers gegenüber des Chlormethylmethylethers. Da sie linear und flexibel ist, sollte die Suzuki-Kupplung in der Nachbarposition sterisch nicht wesentlich behindert werden. Sie ist im leicht Säuren abspaltbar und alkalistabil.

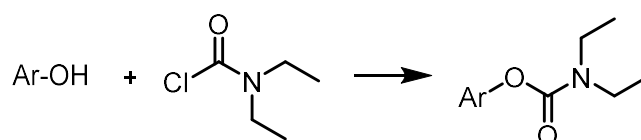
Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe (THP)



Die „Tetrahydropyranylether“ gehören ebenfalls in die Gruppe der acetalischen Schutzgruppen. Die THP Schutzgruppe war eine der ersten Schutzgruppen für Alkohole und Phenole und

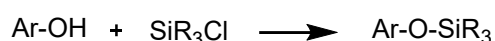
ist auch heute noch weit verbreitet. Vor allem im stark basischen Bereich sind die „THP Ether“ stabil, so dass die basischen Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung kein Problem darstellen. Im schwach sauren sind die „THP Ether“ bereits instabil, so dass eine Abspaltung unter Erhalt der Doppelbindungen problemlos möglich sein sollte.^[123]

Carbamoylschutzgruppen



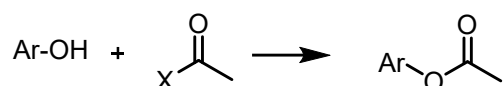
Um die Basizität und die Reaktivität von Aminen in mehrstufigen Synthesen etwas zu verringern werden sie oft mit elektronenziehenden Gruppen wie z.B. Carbamaten geschützt. Die Carbamoylschutzgruppen sind in der Peptidsynthese ein wesentlicher Bestandteil und sind auch in anderen Synthesen gebräuchlich. Sie lassen sich leicht durch die entsprechenden Säurechloride einführen. Unter basischen Bedingungen sind sie stabil und im Sauren abspaltbar. Die Triebkraft bei der Spaltungsreaktion stellt die Bildung des stabilen Kohlenstoffdioxidmoleküls dar. Zu den bekanntesten Carbamat-Schutzgruppen zählen die *tert*-Butylcarbamat- (Boc-) und die Benzylcarbamat- (Z- oder Cbz-) Schutzgruppen. Um neben elektronenschiebenden Schutzgruppen wie z.B. Alkylschutzgruppen auch den Effekt von elektronenziehenden Schutzgruppen auf die Suzuki-Kupplung zu untersuchen wurde die Carbamoylschutzgruppe eingeführt.

Silylschutzgruppen



Die Silylschutzgruppen werden überwiegend als Schutzgruppen für aliphatische Hydroxylgruppen verwendet, es gibt jedoch auch Beispiele, mit phenolische Hydroxylgruppen.^[124] Die Stabilität der Silylether kann durch Variieren der Substituenten am Silicium leicht eingestellt werden. Als Faustregel gilt: je sperriger die Substituenten am Silicium, desto höher ist die Stabilität gegenüber einer sauren Hydrolyse. Die Stabilität wird zudem auch durch elektronische Effekte beeinflusst. Silicium hat eine extrem hohe Affinität zu Fluoridionen. Aus diesem Grund können Silylether unter extrem milden Bedingungen und hoch selektiv mit Reagenzien wie z.B. HF oder TBAF (*tetra*-Butylammoniumfluorid) oder unter saurer Hydrolyse z.B. mit Essigsäure oder Trifluoressigsäure gespalten werden.^[123]

Acetylschutzgruppe



Arylester können leicht aus einem Phenol und einem Säurechlorid oder einem Säureanhydrid in Gegenwart einer Base hergestellt werden. Über Verseifungsreaktionen können die Ester wieder abgespalten werden. Im Allgemeinen gilt, dass Arylester leichter gespalten werden können als die entsprechenden Ester von Alkoholen, das erlaubt folglich eine selektive Abspaltung von phenolischen Estern. Sterische Faktoren spielen bei der Abspaltung, mit eine entscheidende Rolle, denn sterisch anspruchsvolle Ester werden langsamer hydrolysiert.^[124]

Alkylschutzgruppen



Weiterhin stellen Alkylgruppen auch eine Möglichkeit als Schutzgruppen für die phenolische Hydroxylgruppe dar. Neuere Methoden zur Spaltung von phenolischen Alkylethern greifen auf wesentlich mildere Methoden wie z.B. Abspaltung mit Nukleophilen zurück. Durch diese milderen Reaktionsbedingungen wird das Einsatzgebiet dieser Schutzgruppe deutlich erweitert. In vielen Fällen können auch die Methoden zur Einführung bzw. Abspaltung von Alkoholen auf Phenole übertragen werden, jedoch muss auf die unterschiedlichen pK_s -Werte geachtet werden. Je nach Ether ist die Schutzgruppe entweder eher einfach gehalten oder etwas komplexer aufgebaut. Vor allem Methylether sind gegenüber stark basischen bzw. stark sauren Reaktionsbedingungen stabil und werden deshalb für solche Reaktionen als Schutzgruppe eingesetzt. Allerdings sind sie nur unter harschen Reaktionsbedingungen abspaltbar.^{[124],[123]}

Nitrobenzylschutzgruppe

Benzylether selbst kommen nicht in Frage, da sie vorzugsweise hydrolytisch gespalten werden.

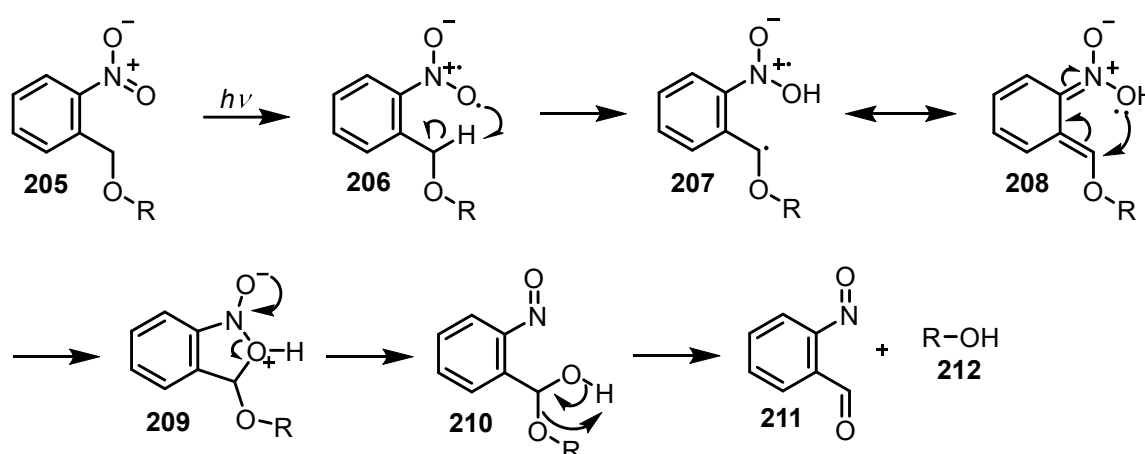
Die *o*- und *p*-Nitrobenzylether zählen dagegen auch zu den photolabilen Schutzgruppen, d.h. ist können durch Bestrahlung und ohne Einsatz zusätzlicher Reagenzien abgespalten werden. Die Nitrobenzylether können sowohl bei aliphatischen als auch bei phenolischen Hydroxylgruppen eingesetzt werden. Die photolytischen Abspaltungsbedingungen wären für die Aurachin B (**17**) Synthese ideal.

Abspaltung

Das Prinzip der Spaltung der photolabilen Schutzgruppen beruht darauf, dass die Schutzgruppe mit einem geeigneten Chromophor ultraviolettes Licht einer gewissen Intensität und

Wellenlängen absorbiert, so dass ein Elektron aus einem bindenden bzw. nichtbindenden Orbital (HOMO) in ein unbesetztes Molekülorbital (LUMO) angeregt wird. Der anfängliche angeregte Singulett Zustand mit zwei gepaarten Elektronen geht in einen angeregten Triplett-Zustand mit zwei ungepaarten Elektronen über. Die Spaltung der photolabilen Schutzgruppe kann entweder aus dem angeregten Singulett oder dem angeregten Triplett-Zustand erfolgen, dabei kann die Spaltung über verschiedene Mechanismen ablaufen wie z.B. über Elektronentransfer oder Photozyklisierung. Um die Reaktion so selektiv wie möglich zu gestalten, sollte die Energie des eingestrahlt Lichtes, der Energielücke (ΔE) der an dem angeregten Zustand beteiligten Orbitale, der entsprechenden Chromophore entsprechen.^[123]

Der Schlüsselschritt zur Abspaltung stellt der 1,5 Transfer des Wasserstoffatoms vom Kohlenstoffatom auf das Sauerstoffatom dar **206**. Der Prozess wird durch die stärkere O-H Bindung im Vergleich zur schwächeren C-H Bindung gesteuert. Dieser Transfer wird auch als Norrish Typ II Prozess bezeichnet. Durch weitere Umlagerungen entsteht der 2-Nitrosobenzaldehyd (**211**) und der entschützte Alkohol **212**.^[123]



Schema 53: Mechanismus zu Nitrobenzylabspaltung

Para-Methoxybenzylether

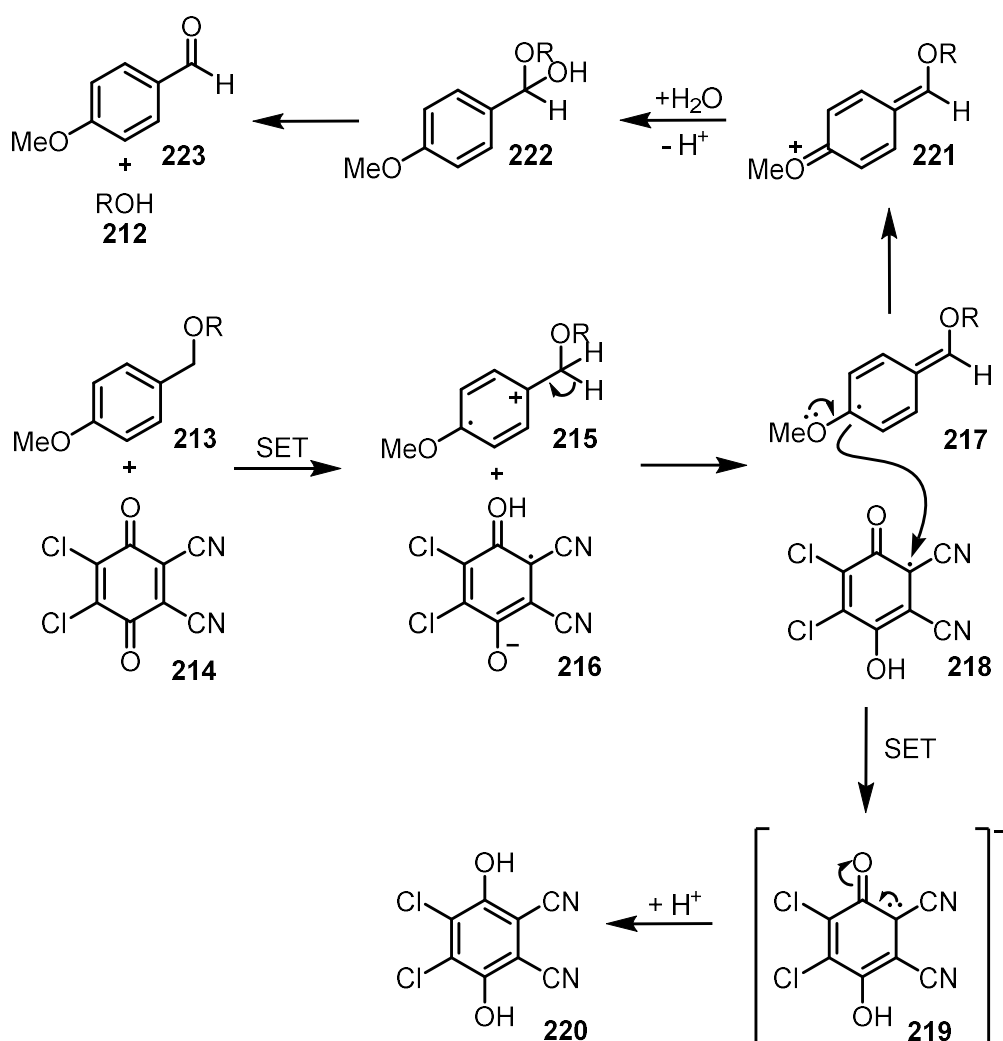
Para-Methoxybenzylether (bzw. auch 3,4-Dimethoxybenzylether) sind säureempfindlicher als Benzylether. Allerdings können sie insbesondere auch oxidativ mittels DDQ abgespalten werden, und das selektiv in Gegenwart von Benzylethern und Silylethern.^[123]

Abspaltungsmethoden

DDQ

Es gibt nur wenige Methoden zur oxidativen Abspaltung von Schutzgruppen, gleichzeitig sind diese Methoden auf Grund der Schutzgruppenorthogonalität in der Naturstoffsynthese sehr gefragt. Meist werden 1,1-1,5 Äquivalente DDQ (**214**) in einer Dichlormethan/Wasser Mischung eingesetzt. Der *p*-Methoxybenzylether (**213**) führt in Gegenwart von DDQ (**214**) einen

Ein-Elektronentransfer (SET \triangleq single electron transfer) durch, dabei fungiert der PMB-Ether als Elektronendonator und das DDQ als Elektronenakzeptor. Dadurch wird in zwei Stufen, wobei eine davon eine benzyliche Dehydrierung ist, ein Oxoniumion **221** erzeugt, welches durch Wasser abgefangen werden kann, somit wird der *p*-Methoxybenzylether in 4-Methoxybenzaldehyd (**223**) und den Alkohol **212** gespalten. Aus dem DDQ (**214**) wird das 2,3-dichloro-5,6-dicyanohydroquinone (DDQH) (**220**) erzeugt. Bei DDQH handelt es sich um eine schwach saure Substanz, die sowohl in Dichlormethan als auch in Wasser unlöslich ist. Aus diesem Grund fällt sie bei der Reaktion aus und sorgt so dafür, dass das Reaktionsmedium fast neutral bleibt, und so auch Substrate mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen oder säurelabilen Schutzgruppen nach dieser Methode umgesetzt werden können.^{[123],[125]}

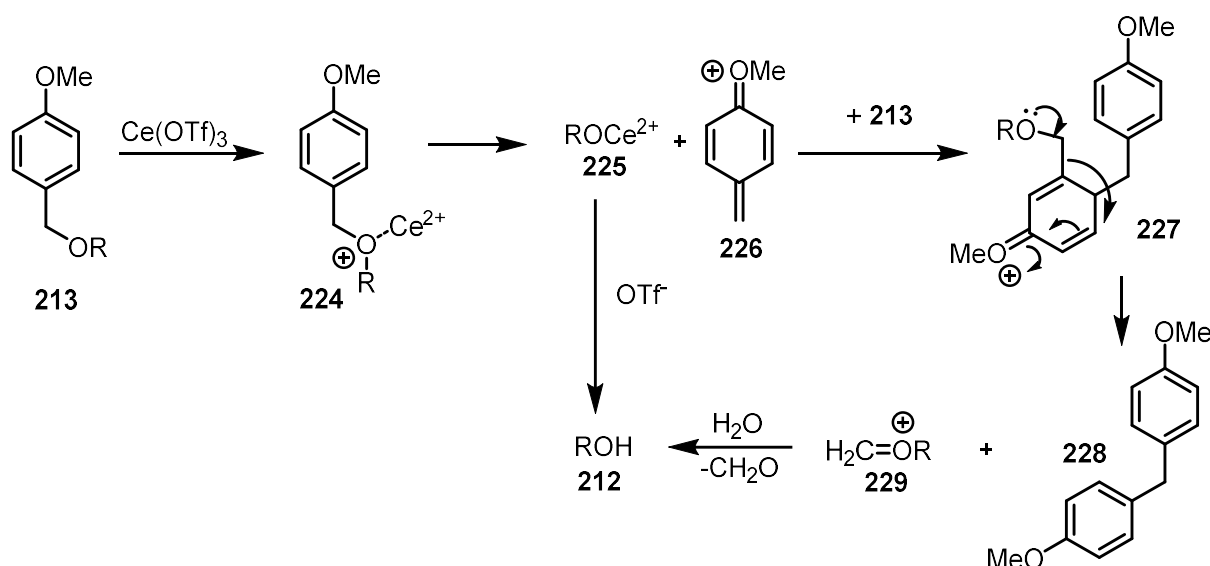


Schema 54: Mechanismus zur Abspaltung des *p*-Methoxybenzylether mittels DDQ

Certriflat

Cer gehört im PSE in die Gruppe der Lanthanoide. Lanthanoidsalze sind mittelstarke Lewis Säuren. Durch die geringe Toxizität, die einfache Handhabung und die geringen Kosten stellen die Lanthanoide eine echte Alternative zu der klassischen Konkurrenz wie Titanetetrachlorid oder anderen Schwermetallverbindungen dar.^[126]

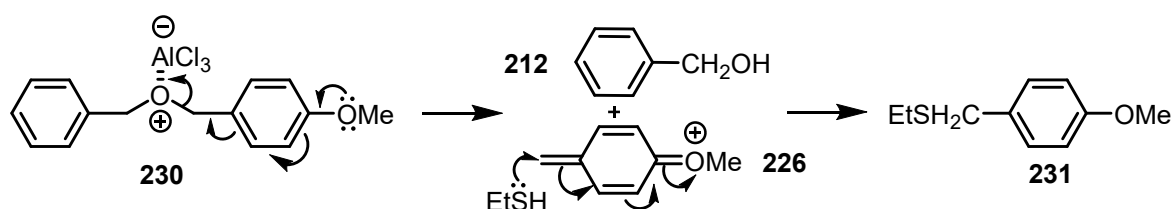
Im Gegensatz zur Spaltung der PMB-Ether mit stöchiometrischen Mengen an Certrichlorid werden bei Cer(III)triflat nur katalytische Mengen, meist 1 – 5% verwendet, da sich das Cer(III)triflat im Laufe des Prozesses regenerieren kann (siehe Schema 55). Das Triflatanion verdrängt das Alkoholatanion **225** vom Cer, so dass das Alkoholat **225** durch Wasser zum Alkohol **212** protoniert wird und das Cer wieder zur weiteren Reaktion zur Verfügung steht. Es ist bekannt, dass Metallzentren von Metalltriflaten einen stärkeren kationischen Charakter haben als solche von Metallchloriden.^[127] Damit lässt sich erklären warum das Cer(III)triflat gegenüber dem Cer(III)chlorid die stärkere Lewis-Säure ist und das Triflat somit auch eine stärkere Koordination zum Cer als zum Ether aufweist. Deshalb sollte die labile C-O Bindung des Ethers mit dem Cer(III)triflat leichter gespalten werden als mit dem Cer(III)chlorid. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Stärke des Nukleophils und die Labilität der C-O Bindung in dem Cer koordinierten Komplex **224** die treibenden Kräfte der Reaktion darstellen. Da die Triflate im Vergleich zu den Chloriden die stärkeren Lewis Säuren sind kann hier der 2. Schritt mit dem Angriff eines starken Nukleophils entfallen. Das beste Lösemittel für Abspaltungsreaktionen mit Cer(III)triflat ist Nitromethan.^[128]



Schema 55: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ nach De Nino *et al.*

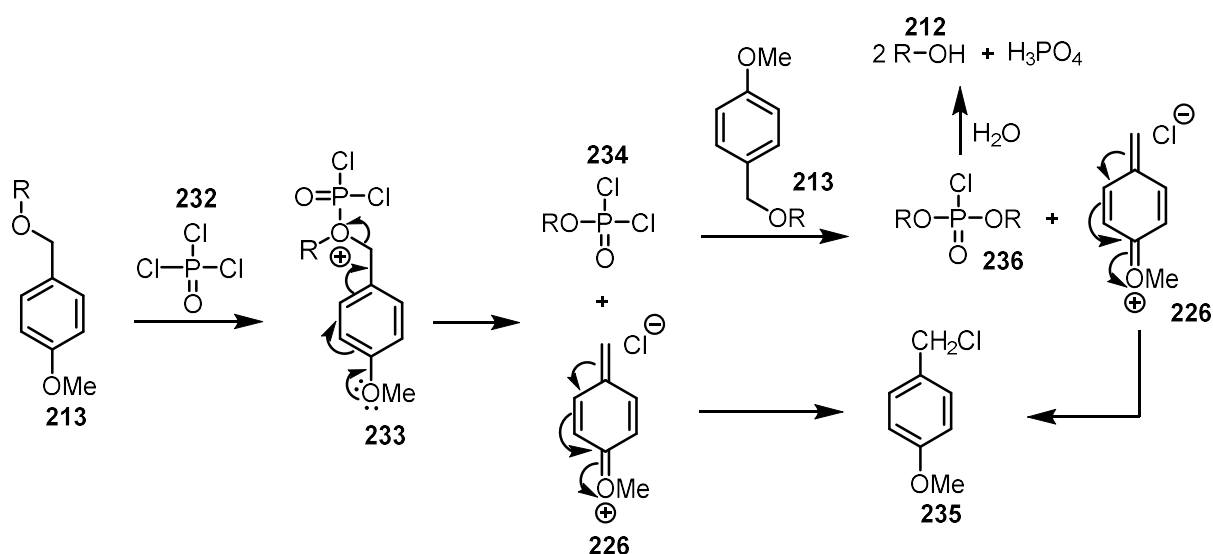
Lewis Säuren

Neben den Cer-Verbindungen gibt es noch weitere Lewis-Säuren, die zur Abspaltung genutzt werden können, wie z.B. AlCl_3 . Die Gruppe von Sauvé *et al.* postuliert den Abspaltungsmechanismus so, dass im 1. Schritt die Lewis Säure, also das Aluminiumtrichlorid, an das Sauerstoffatom des gesch  tzten Alkohols koordiniert **230**. Danach kommt es zur elektronischen Delokalisierung, so dass der ursprüngliche Alkohol **212** zurückgebildet wird und ein Oxoniumion **226** entsteht. Durch den nukleophilen Angriff des Ethanthiols bildet sich ein PMBethylsulfid **231** aus (siehe Schema 56).^[129]



Schema 56: Postulierter Mechanismus der PMB Abspaltung mit AlCl_3 nach Sauvé *et al.*

Phosphorylchlorid ist eher als Chlorierungsmittel oder Reagenz aus der Vilsmeier-Haack Reaktion bekannt. Ilangoan *et al.* haben POCl_3 als Lewis-Säure zur Spaltung des PMB-Ethers eingesetzt und dabei folgenden Mechanismus zur Abspaltung postuliert.



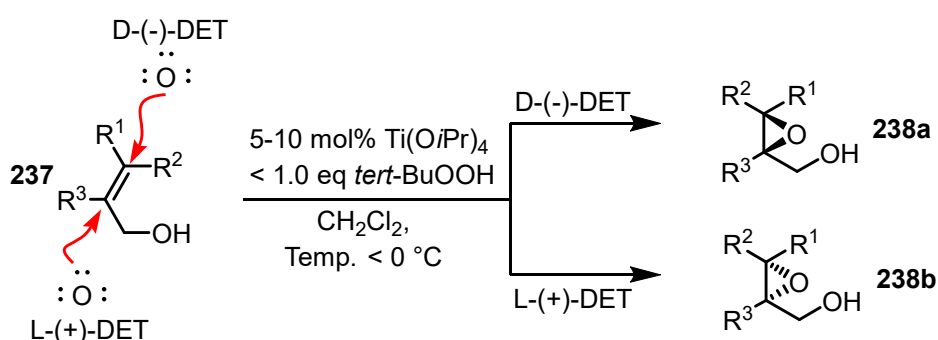
Schema 57: Mechanismus der PMB Abspaltung mit POCl_3

Phosphortrichloridoxid **232** fungiert als Lewis Säure und bildet mit dem PMB gesch  tzten Alkohol **213** den Komplex **233** aus. Im nächsten Schritt bildet sich das Phosphorintermediat **234** aus, bei gleichzeitiger Bildung des PMB-Kations **226**. Da in den optimierten Reaktionsbedingungen 0,5   quivalente an POCl_3 als das Optimum festgestellt wurden, reagiert die Spezies **234** wieder als Lewis Säure und bildet mit einem zweiten PMB gesch  tzten Alkohol **213** den Komplex **236** aus, wobei wieder ein PMB Kation **226** erzeugt wird. Die PMB Kationen werden von den frei gewordenen Chloridionen abgefangen und es entstehen PMBchloride **235**. Durch

die Zugabe von Wasser, im Aufarbeitungsschritt, kann das Phosphorintermediat **236** in den Alkohol **212** und in Phosphorsäure aufgespalten werden.^[130]

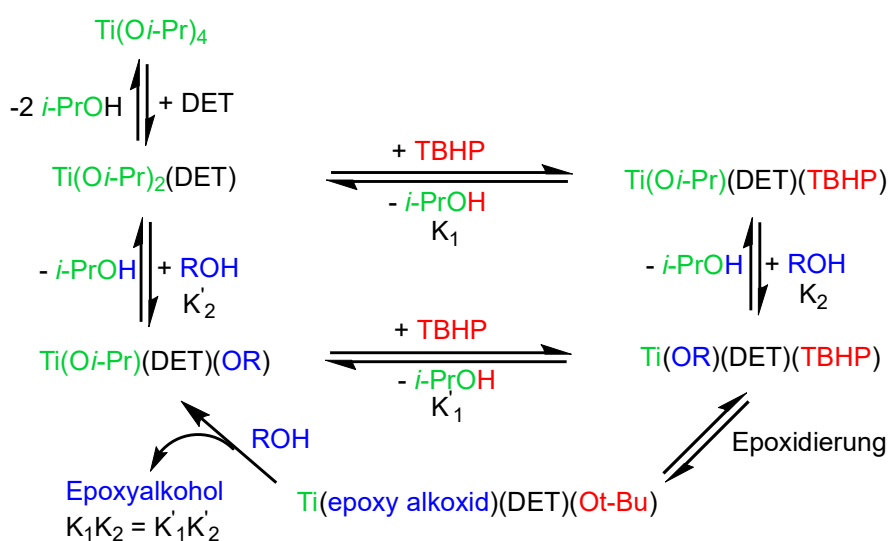
2.10 Sharpless Epoxidierung

Laut Syntheseplanung könnte eine Epoxidierung vom Sharpless-Typ bei der Überführung von Arauchin B (**17**) in Aurachin A (**18**) eingesetzt werden. Die asymmetrische Sharpless Epoxidierung wird im Allgemeinen dazu verwendet, einen Allylalkohol je nach verwendetem Diethyltartrat in eines der enantiomeren Epoxide zu überführen.



Schema 58: Asymmetrische Sharpless Epoxidierung eines Allylalkohols

Der 1. Schritt des Mechanismus der asymmetrischen Sharpless Epoxidierung ist der schnelle Ligandenaustausch zwischen dem $Ti(OiPr)_4$ mit dem DET. Der daraus resultierende Komplex unterzieht sich weiteren Ligandenaustauschreaktionen, zunächst mit dem Allylalkohol und dann mit TBHP.^[131]



Schema 59: Mechanismus der asymmetrischen Sharpless Epoxidierung^[131]

Die genaue Struktur der katalytisch aktiven Spezies ist schwierig zu bestimmen, da alle Ligandenaustauschreaktionen sehr schnell ablaufen, aber es wird angenommen, dass es sich bei der aktiven Spezies, um eine dimere Struktur handelt. Das Hydroperoxid und der Allylalkohol besetzten dabei die axialen Koordinationstellen des Titans (siehe Abb. 17).^[131]

Der Übergangszustand, der sich entsprechend der Verwendung des jeweiligen chiralen Diethyltartrates bildet, gibt die räumliche Orientierung der Moleküle vor, so dass dieser entscheidet, welches der beiden Enantiomere gebildet wird.

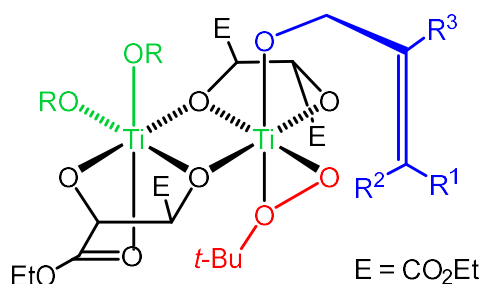
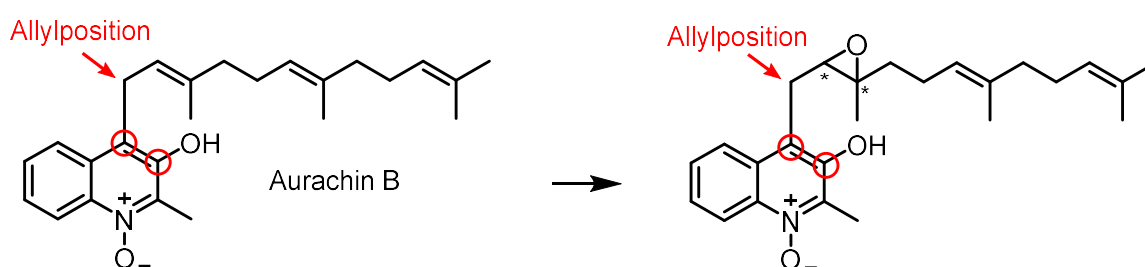


Abb. 17: Übergangszustand der asymmetrischen Sharpless Epoxidierung mit L-(+)-DET^[131]

Bei der Reaktion von Aurachin B (**17**) zu Aurachin A (**18**) handelt es sich nicht um eine klassische asymmetrische Sharpless Epoxidierung, denn die Hydroxylgruppe befindet sich nicht in der Allylposition, sondern, sie ist um zwei Kohlenstoffatome im aromatischen Ringsystem verschoben (siehe Schema 60).

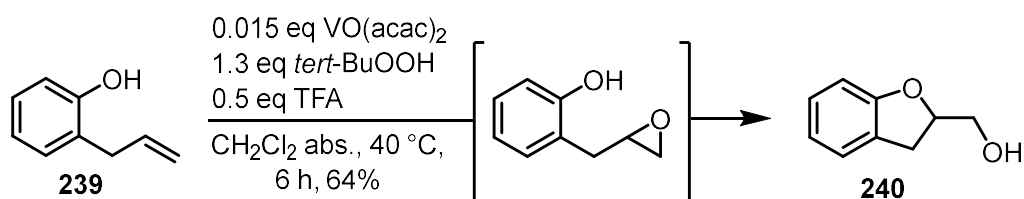
Dennoch kann bei der Epoxidierung ein Übergangszustand unter Koordination der Hydroxylgruppe am Titan postuliert werden. Dies macht eine zwingend nötige regioselektive Epoxidierung von der „1. Doppelbindung“ möglich.



Schema 60: Aurachin B (**17**) und das entsprechende Epoxid

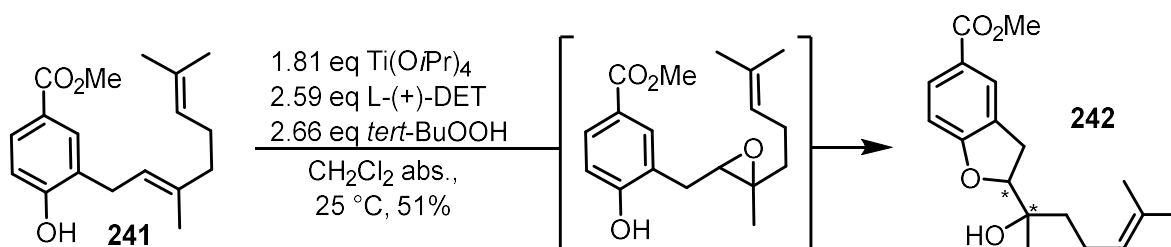
In der Literatur sind verschiedene Reaktionen mit genau dieser Anordnung der Hydroxylgruppe und der Seitenkette beschrieben. Allerdings finden diese Reaktionen in der Literatur immer in Verbindung mit einem Benzolring statt und nicht mit einem Chinolinsystem. Das einfachste System ist das 2-Allylphenol (**239**), das in einer Epoxidierung mit Vanadylacetylacetonat ($\text{VO}(\text{acac})_2$) umgesetzt wurde. Es handelt sich dabei um eine Eintopfreaktion, bei der zunächst das Epoxid gebildet wird, welches durch eine intramolekulare Reaktion mit der phenolischen Hydroxylgruppe geöffnet wird, um automatisch den Dihydrofuranring **240**

auszubilden.^[132] Sharpless hatte 1973 bereits erste Epoxidierungen von Allylalkoholen durchgeführt, allerdings mit $\text{VO}(\text{acac})_2$, somit war zu diesem Zeitpunkt noch keine Steuerung der Stereochemie möglich.^[133]



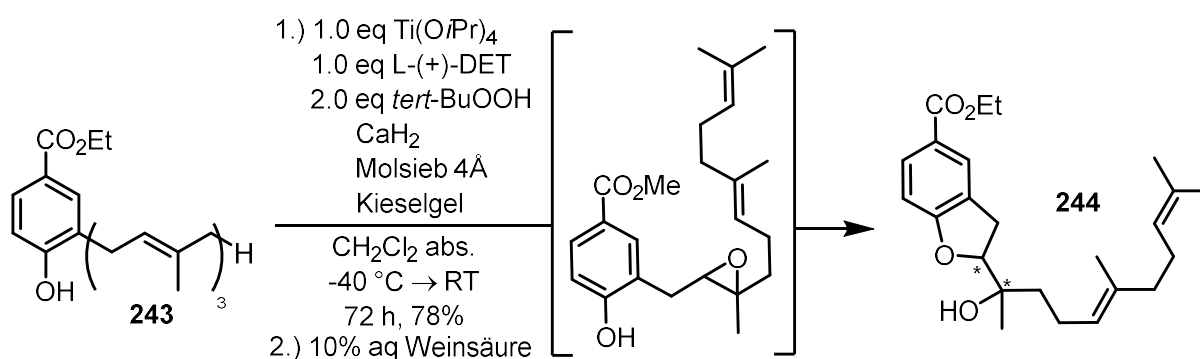
Schema 61: Sharpless Epoxidierung mit Vanadiumreagenz^[132]

In der Literatur wurden später auch ähnliche Epoxidierungsreaktionen mit substituierten Geranyl- **241** und Farnesylphenolen **243** unter Sharpless-Bedingungen beschrieben (siehe Schema 62 und Schema 63).



Schema 62: Sharpless Epoxidierung mit Geranylphenol **241**

Die Reaktion wurde als Eintopfreaktion durchgeführt. Je nachdem welche Temperatur und welche Aufarbeitungsbedingungen gewählt wurden, konnten neben dem gewünschten Dihydrofuranrings **242** auch das Epoxid oder das Diol entstehen. Es werden keine Angaben bezüglich der Enantiomerenreinheit des Produktes **242** gemacht.^[134]



Schema 63: Sharpless Epoxidierung mit Farnesylphenol **243**

Auch diese Reaktion wurde als Eintopfreaktion ausgeführt. Durch die Aufarbeitung mit der 10%igen Weinsäurelösung wurde der gewünschte Dihydrofuranring **244** gebildet. Das Epoxid wurde diastereoselektiv, aber nicht enantioselektiv synthetisiert.^[135]

3 Zielsetzung und Syntheseplanung

Parallel zu meinem zentralen Dissertationsthema war ich in das Projekt von Nasiri *et al.* involviert. Dazu gehörte die Bereitstellung von Aurachin D (**15**) und verschiedenen Vorstufen und Derivaten (Dissertation Dejon und Bachelorarbeit Lamberty). Die biologischen Testversuche in der Gruppe von Nassiri/Hellwig sollten betreut und ausgewertet werden. Auch neu synthetisierte Verbindungen wie z.B. Aurachin B (**17**), A (**18**) und Zwischenstufen der Syntheserouten sollten auf ihre Aktivität hin untersucht werden.

In der Dissertation von Lisa Dejon^[10] ist die Synthese des Naturstoffmoleküls Aurachin D (**15**) (siehe Abb. 18) an der Suzuki-Kupplung in Position 3 gescheitert. In der Bachelorarbeit von Lisa Biondo^[65] ist die Aurachin B (**17**) Synthese (siehe Abb. 18) ebenfalls an einer Suzuki-Kupplung, diesmal in Position 4 gescheitert.

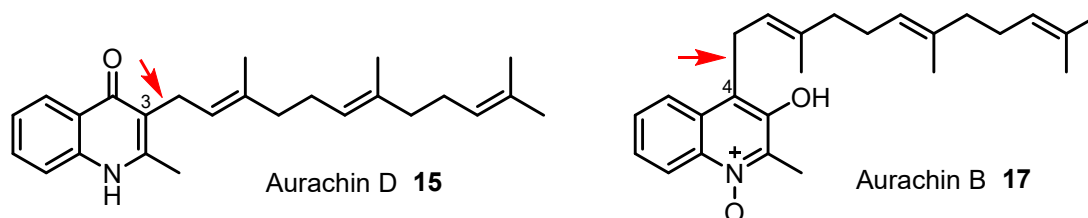
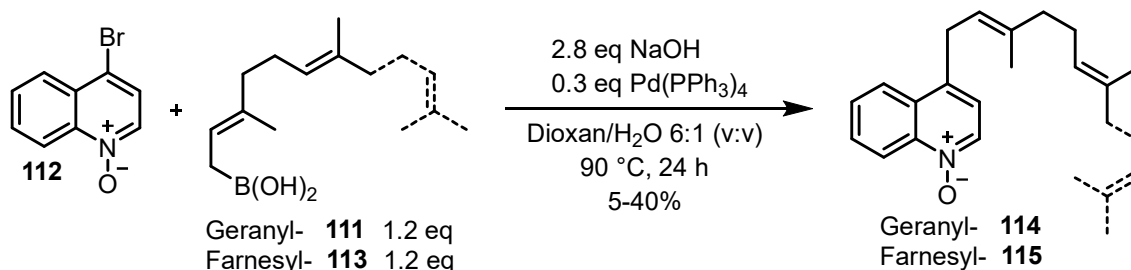


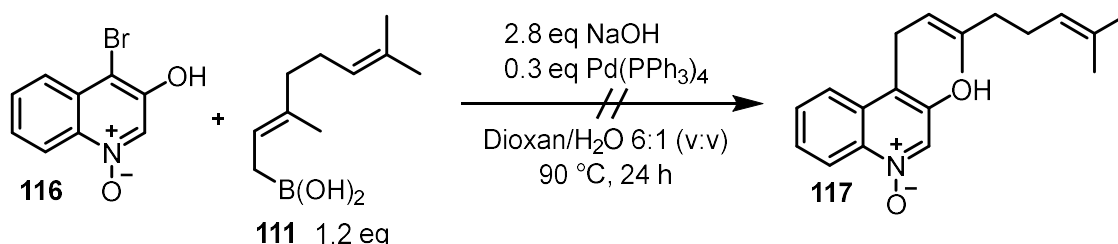
Abb. 18: Die Naturstoffe Aurachin D (**15**) und B (**17**)

In meiner Masterarbeit wurden daher Suzuki-Kupplungen zwischen Chinolinderivaten in Position 4 und Allylboronsäuren grundlegend untersucht. Am Ende der Masterarbeit ist es gelungen, ein unsubstituiertes 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) mit einer Allylboronsäure umzusetzen (Schema 64). In verschiedenen Testreaktionen hatte sich gezeigt, dass es für ein positives Ergebnis der Suzuki-Kupplung unbedingt notwendig ist, dass das Stickstoffatom im Chinolingerüst vor Reaktionsbeginn als *N*-Oxid vorliegt.^[64]



Schema 64: Suzuki-Kupplung mit 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**)

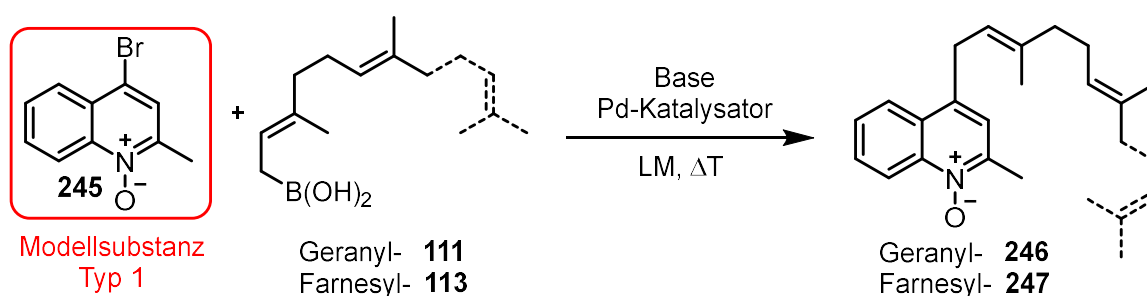
In Gegenwart der freien Hydroxylgruppe in Position 3 am Chinolingerüst ist unter diesen Bedingungen keine Suzuki-Kupplung möglich.^[64]



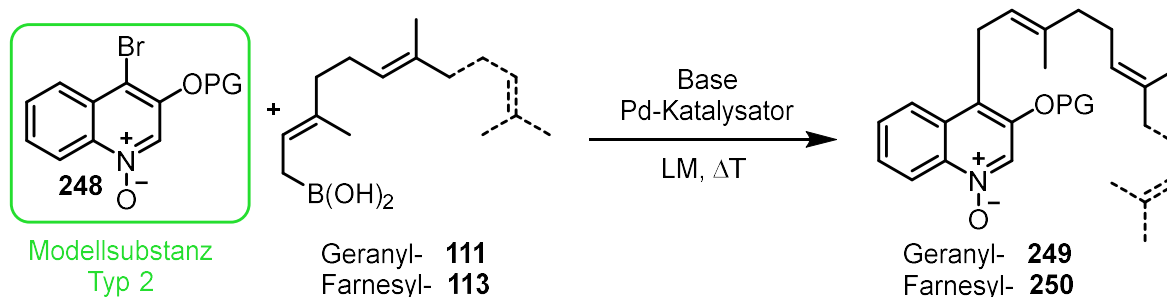
Schema 65: Suzuki-Kupplung mit dem 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) und der Geranylboronsäure (**111**)

Wie in Abb. 18 zu sehen ist, ist bei der Substanz Aurachin B (**17**) das Chinolingrundgerüst in Position 2 mit einer Methylgruppe und in Position 3 mit einer Hydroxylgruppe substituiert. Aufbauend auf den Ergebnissen der Masterarbeit ist das Ziel der Dissertation, den Naturstoff Aurachin B (**17**) mittels Suzuki-Kupplung zu synthetisieren. Neben der Naturstoffsynthese stellt das ausgiebige Studium der Suzuki-Kupplung zwischen dem Chinolin-Heterocyclus und einer Allylboronsäure das zentrale Thema meiner Dissertation dar.

Um die elektronischen und sterischen Effekte der beiden Substituenten in Position 2 und 3 besser zu untersuchen, werden ausgehend von zwei Modellschubstanz-Typen **245** Typ 1 und **248** Typ 2 jeweils Suzuki-Bedingungen getestet (siehe Schema 66 und Schema 67). Es ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Methylgruppe vernachlässigbar ist. Da sich in meiner Masterarbeit herausgestellt hat, dass mit einer freien Hydroxylgruppe keine Suzuki-Kupplung möglich ist, werden in der Dissertation verschiedene Screenings bezüglich Schutzgruppen, Katalysatoren und Lösemittel durchgeführt, um optimale Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung zu etablieren.



Schema 66: Suzuki-Kupplung mit 4-Brom-2-methylchinolin-*N*-oxid (**245**)



Schema 67 : Suzuki-Kupplung mit mit geschützten 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**248**)

Die Seitenkette in den Aurachinen ist ein Farnesylrest. Verkürzte Derivate davon sind der Geranylrest und der Prenylrest (siehe Abb. 19). Die Boronsäurepinakolester und Boronsäuren können aus den entsprechenden Alkoholen synthetisiert werden. *All-trans*-Farnesol ist im Vergleich zu Geraniol viel teurer. Synthetisch lässt sich der Geranylboronsäurepinakolester wesentlich leichter herstellen als der Prenylboronsäurepinakolester. Des Weiteren ist der Geranylrest länger als der Prenylrest und somit „identischer“ zum Farnesylrest. Aus diesen Gründen werden die ersten Testreaktionen mit der Geranylboronsäure bzw. dem -pinakolester durchgeführt.

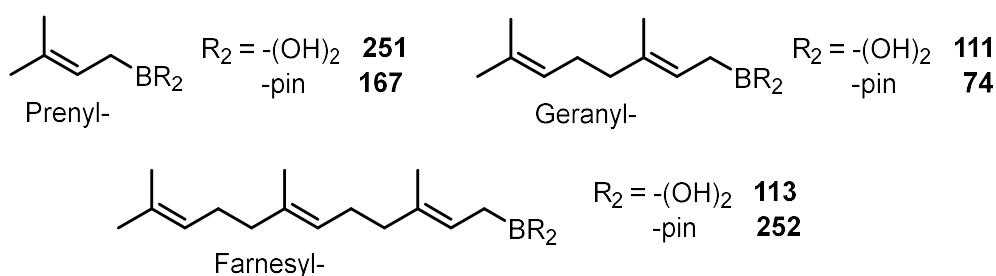


Abb. 19: Prenyl-, Geranyl-, und Farnesylboronsäurederivate

Bei der Suzuki-Kupplung stehen verschiedene Parameter für die Optimierung zur Verfügung wie z.B. der Katalysator, der Ligand, das Lösemittel, die Base und die Temperatur. Nach Möglichkeit soll immer nur ein Parameter in einer Testreihe verändert werden, damit die Einflüsse des jeweiligen Parameters an Hand der Ausbeuteveränderung auf die Reaktion erkennbar sind. Da es unendlich viele Kombinationsmöglichkeiten gibt, wird der Parameter, der zu einer guten Ausbeute beigetragen hat, bei allen zukünftigen Reaktionen, beibehalten und es wird der nächste Parameter untersucht.

In der Literatur sind bisher noch keine Suzuki-Kupplungen zwischen Chinolinderivaten und Allylboronsäuren bekannt. Das Boratom sitzt bei Allylboronsäuren an einem sp^3 -hybridisiertem C-Atom. Es kann weder mit Alkylboronsäuren gleichgesetzt werden, bei denen sich das Boratom ebenfalls an einem sp^3 -hybridisiertem C-Atom befindet, noch mit Vinylboronsäuren bei denen das Boratom an einem sp^2 -hybridisiertem C-Atom sitzt. Die Besonderheit der Allylgruppe liegt darin, dass die „Allylposition“ mesomeriestabilisiert ist und sich dieser Effekt je nach Reaktionsbedingungen unterschiedlich stark auf die Produktbildung auswirkt. Meist werden zwei Arylsysteme über eine Suzuki-Kupplung miteinander verbunden, so dass es auf diesem Gebiet die meisten literaturbekannten Reaktionen gibt.

Die unten stehenden Tabellen geben an, zwischen welchen Verbindungen Suzuki-Kupplungen bereits literaturbekannt sind. Zunächst werden die Haloarene aufgeführt, danach die Haloquinoline und zum Ende die Haloquinolin-*N*-oxide.

Tabelle 4: Suzuki-Kupplung zwischen einem Haloaren und den unten angegebenen Boronsäuren

Haloaren +	Boronsäure	Boronsäureester
Aryl-	ja ^[136]	ja ^[137]
Vinyl-	ja ^[138]	ja ^[139]
Alkyl-	ja ^[140]	nein
Prenyl-	nein	ja^[109]

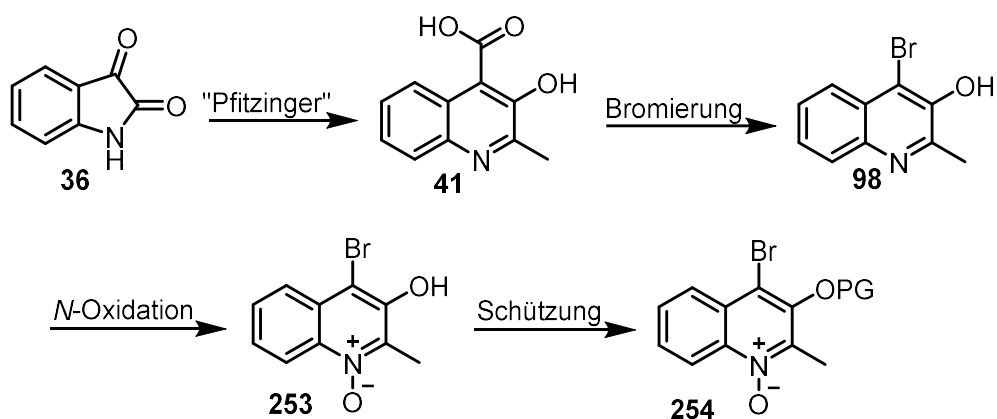
Tabelle 5: Suzuki-Kupplung zwischen einem 3/4-Halochinolin und den unten angegebenen Boronsäuren

3/4-Halochinolin +	Boronsäure	Boronsäureester
Aryl-	ja in Pos. 3 ^[141] und 4 ^[142]	ja in Pos. 3 ^[143] und 4 ^[94]
Vinyl-	ja in Pos. 3 ^[137] und 4 ^[111]	nein
Alkyl-	ja in Pos. 3 ^[118] und 4 ^[144]	nein
Prenyl/Allyl-	nein	nein

Tabelle 6: Suzuki-Kupplung zwischen einem 3/4-Halochinolin-*N*-oxid und den unten angegebenen Boronsäuren

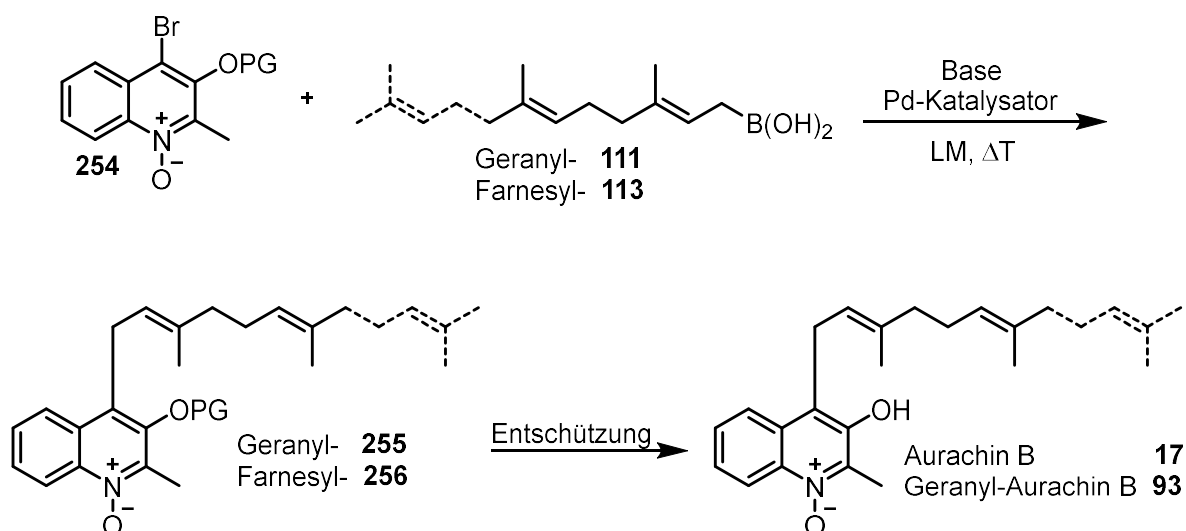
3/4-Halochinolin- <i>N</i> -oxid +	Boronsäure	Boronsäureester
Aryl-	nein	nein
Vinyl-	ja in Pos. 3 ^[122]	nein
Alkyl-	ja in Pos. 3 ^[122]	nein
Prenyl/Allyl-	nein	nein

Nach Abschluss der Optimierungsphase an den beiden Modellsubstanz-Typen **245** Typ 1 und **248** Typ 2 sollen die bis dorthin optimierten Reaktionsbedingungen auf die Aurachin B (**17**) Synthese übertragen werden. Die Synthese des neuen Precursors **254** für die Suzuki-Kupplung beginnt mit der literaturbekannten Darstellung des Hydroxychinolins **98**, gefolgt von der *N*-Oxidation und Schützung der Hydroxylgruppe (siehe Schema 68).



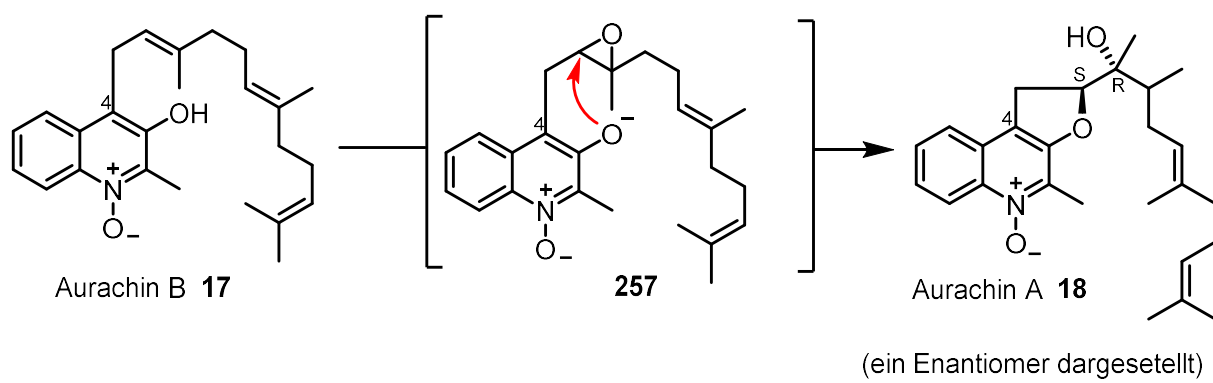
Schema 68: Synthese des Precursors **254** für die Suzuki-Kupplung

Im nächsten Schritt wird die Suzuki-Kupplung als Schlüsselreaktion zum Aufbau des Aurachin B (**17**) Gerüsts durchgeführt. Die bis dahin optimierten Reaktionsbedingungen werden auf den Precursor **254** übertragen. Nach erfolgreicher Kupplungsreaktion wird die Schutzgruppe abgespalten, um den Naturstoff **17** zu erhalten (siehe Schema 69).



Schema 69: Aurachin B (**17**) Synthese über Suzuki-Kupplung mit anschließender Entschützung

Nach erfolgreicher Synthese des Naturstoffs Aurachin B (**17**) soll im nächsten Schritt durch Epoxidierung unter Sharpless ähnlichen Reaktionsbedingungen und anschließendem intramolekularen Ringschluss aus Aurachin B (**17**) das Aurachin A (**18**) hergestellt werden (siehe Schema 70). In diesem Schritt werden zwei neue Stereozentren eingeführt, so dass sich bei *trans*-Öffnung des Epoxids zwei Enantiomere bilden können. In der Literatur wurde von Höfle *et al.* nur die relative Konfiguration bestimmt (siehe Schema 70).^[21] Eine Absolutkonfiguration über Röntgenstrukturanalyse ist bisher noch nicht literaturbekannt.



Schema 70: Aurachin A (**18**) Synthese

4 Ergebnisse

4.1 Synthese der Aurachin D Derivate

Aurachin D (**15**) und einige Zwischenstufen der Syntheseroute wurden von Nasiri *et al.* (siehe Kapitel 2.4.2) und Hellwig *et al.* (siehe Kapitel 2.4.3) in einer Studie zur Untersuchung von Hemmstoffen gegen die *bd* Oxidase aus *E. coli* mittels Cyclovoltammetrie untersucht. Dazu wurden entsprechend der Vorschriften aus der Dissertation von Lisa Dejon^[10] und der Bachelorarbeit von Daniel Lamberty^[38] die Verbindungen **SB1** bis **SB6** synthetisiert.

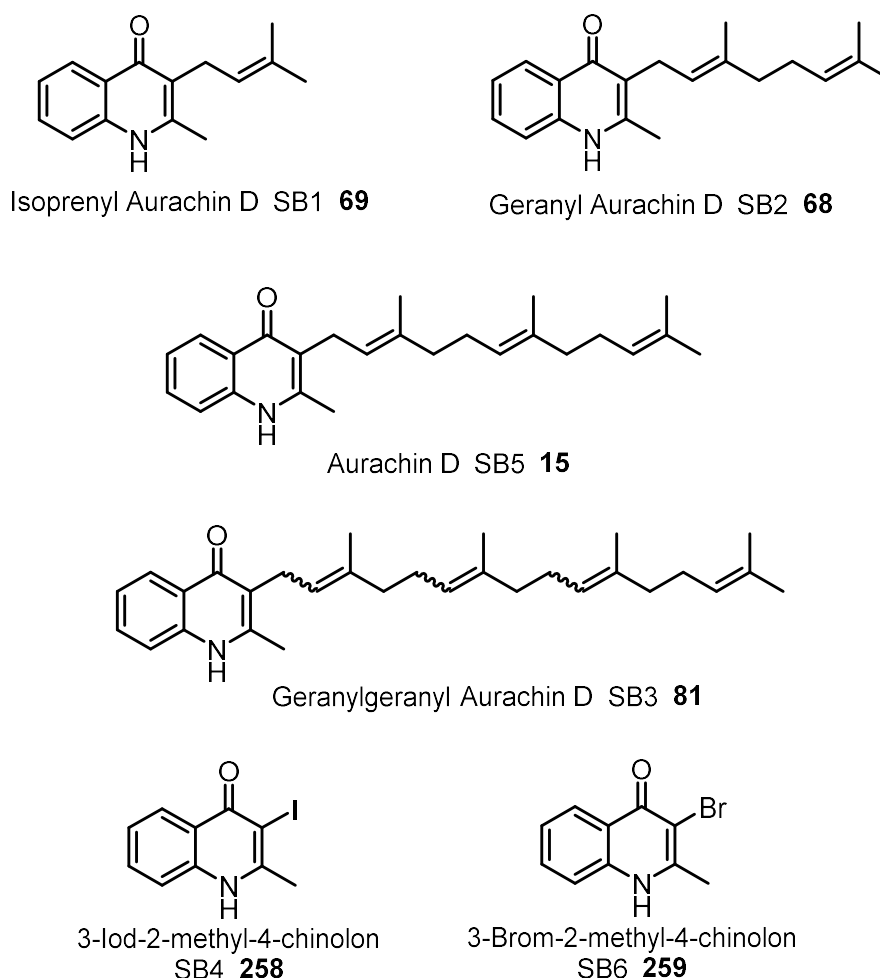
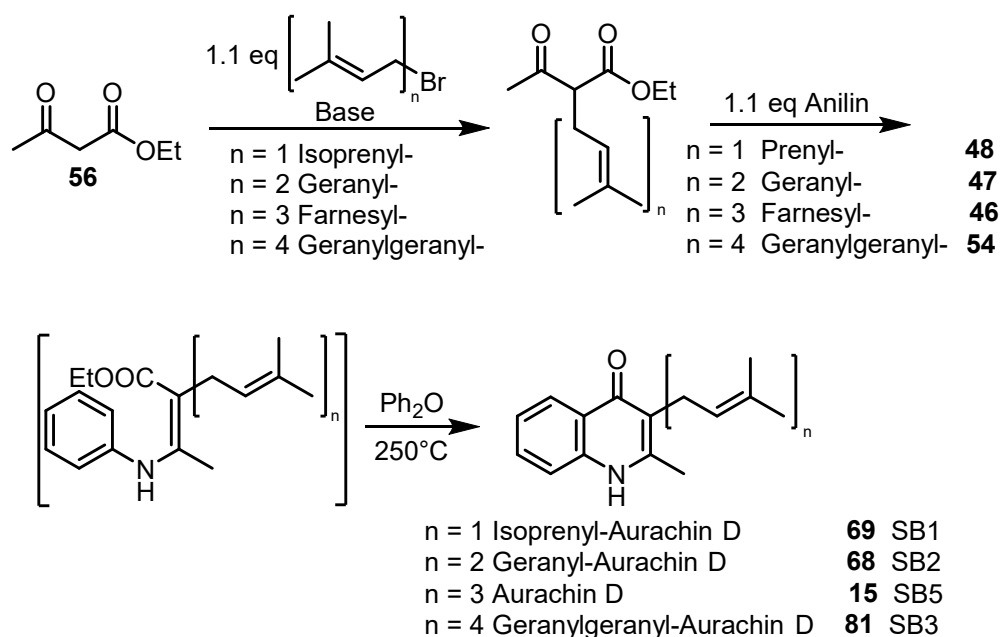


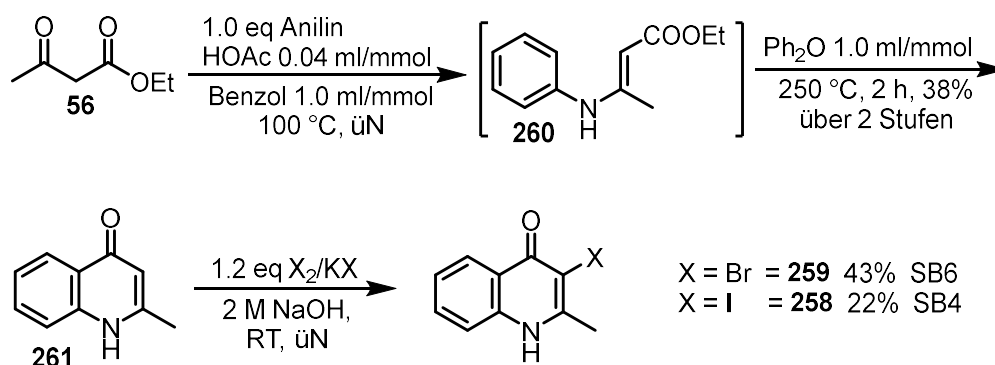
Abb. 20: Aurachin D (**15**) und seine Derivate als Testsubstanzen

Die Synthese von Aurachin D (**15**) und seinen Derivaten erfolgte nach folgender Syntheseroute (siehe Schema 71). Im 1. Schritt wurde Acetessigester (**56**) mit dem entsprechenden Bromid zum β -Ketoester **46-48**, **54** umgesetzt. Im Anschluss erfolgte die Enamin-Bildung durch Zugabe von Anilin. Anschließend wurden aus dem Enamin ohne weitere Aufreinigung in Diphenylether die jeweiligen Aurachine **15**, **68**, **69**, **81** gebildet. Diese Cyclisierungsreaktion wird als Conrad-Limpach-Cyclisierung bezeichnet.



Schema 71: Synthese von Aurachin D (**15**) und Derivaten **68**, **69**, **81**

Die halogenierten Testsubstanzen wurden über folgenden Syntheseweg synthetisiert (siehe Schema 72). Im 1. Schritt wurde Acetessigester (**56**) mit Anilin zum Enamin **260** umgesetzt. Im Anschluss erfolgte auch hier die Conrad-Limpach Cyclisierung des nicht aufgereinigten Enamins **260** in Diphenylether zum 2-Methylchinolon **261**.^[145] Danach wurde das Cyclisierungsprodukt zum jeweiligen Halogenid **258**/SB4 und **259**/SB6 umgewandelt.^[146]



Schema 72: Synthese der halogenierten Testsubstanzen **SB4** und **SB6**

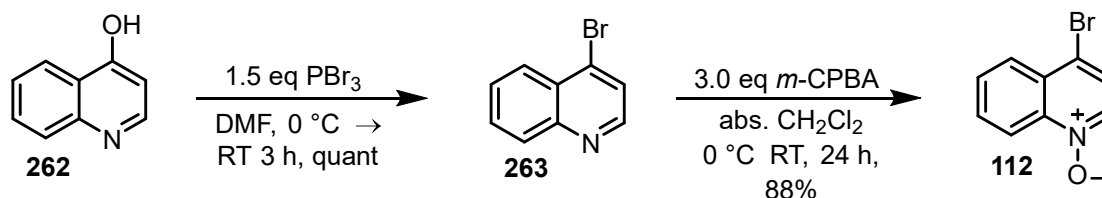
Die Probe **SB5** (Aurachin D (**15**)) liefert enttäuschende Werte (siehe Tabelle 7), gerade da die Substanz in der Literatur bereits als potenter Hemmstoff beschrieben wurde. Allerdings löste sich das Molekül sehr schlecht in Wasser, was für die Methode allerdings Voraussetzung ist. Das schlechte Messergebnis kann daher auch auf einer geringen Interaktion der Substanz mit dem Enzym auf Grund der schlechten Löslichkeit herrühren. Das Ergebnis der Probe **SB1** (Isoprenyl Aurachin D (**69**)) zeigt jedoch, dass Aurachine gute Hemmstoffe sind. Auf Grund dieser überwiegend positiven Ergebnisse wäre es interessant auch die Aurachine B (**17**) und A (**18**) sowie einige Derivate des Syntheseweges zu testen.

Tabelle 7: Ergebnisse der cyclovoltammetrischen Testung von Aurachin D (**15**) und seinen Derivaten von Melin *et al.*^[147]

Eintrag	Probenname	Gegenwärtige Änderung [%]
1	SB1	32
2	SB2	21
3	SB3	6
4	SB4	9
5	SB5	16
6	SB6	11

4.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen zwischen dem 4-Bromchinolin-*N*-oxid und der Geranylboronsäure

Die Suzuki-Kupplung zwischen dem 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) und der Geranyl- (**111**) bzw. Farnesylboronsäure (**113**) lieferte in der Masterarbeit das gewünschte Produkt, allerdings war die Ausbeute mit 5-40% eher bescheiden.^[64] Die Herstellung des 4-Bromchinolin-*N*-oxides (**112**) erfolgte nach Vorschrift der Masterarbeit (siehe Schema 73).

**Schema 73:** Synthese des 4-Bromchinolin-*N*-oxids (**112**)^{[148],[65]}

Bevor weitere Substituenten in Position 2 und 3 eingeführt werden, sollte diese „Basisreaktion“ möglichst noch weiter optimiert werden, allerdings ohne großen Erfolg (siehe Schema 74 und Tabelle 8).

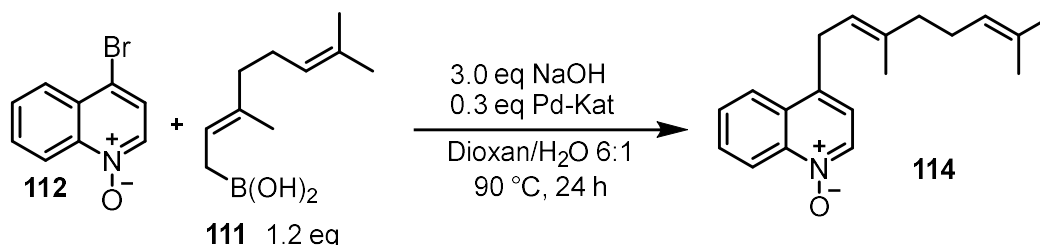
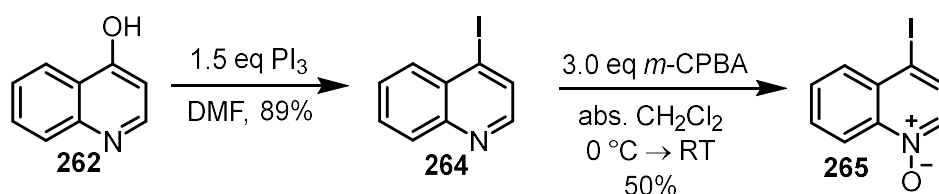
**Schema 74:** Optimierung der Reaktionsbedingungen zwischen 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) und Geranylboronsäure (**111**)

Tabelle 8: Optimierung der Reaktionsbedingungen

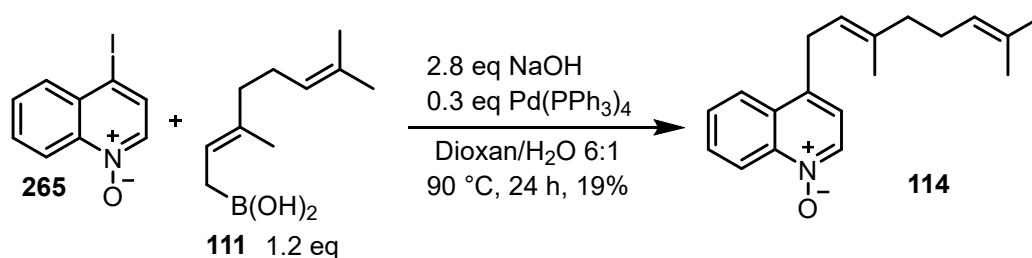
Eintrag	Katalysator	SPhos [eq]	Ausbeute
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-----	35%
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.6	34%
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.6	0%

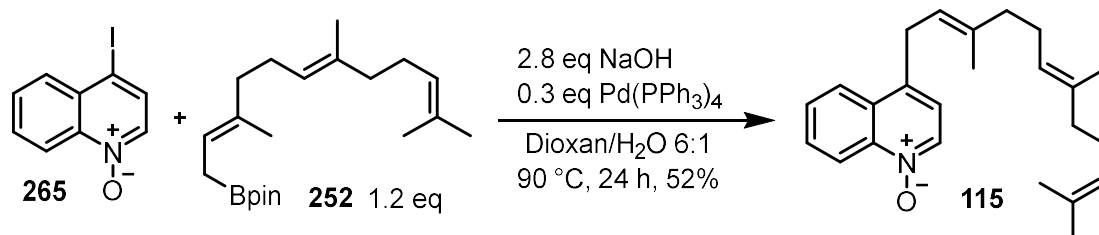
4.3 Reaktivitätserhöhung am Chinolingerüst durch Einführung von Iod

Um die Reaktivität am Chinolingerüst zu erhöhen, wurde das Brom durch Iod ersetzt, denn Iodverbindungen sind reaktiver. Zunächst wurde analog zum 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) das 4-Iodochinolin-*N*-oxid (**265**) hergestellt. Wie in Schema 75 zu erkennen ist, sind die Ausbeuten in der Eduktsynthese deutlich schlechter (vgl. Schema 73).

**Schema 75:** Synthese des 4-Iodochinolin-*N*-oxids (**265**) ^{[148], [65]}

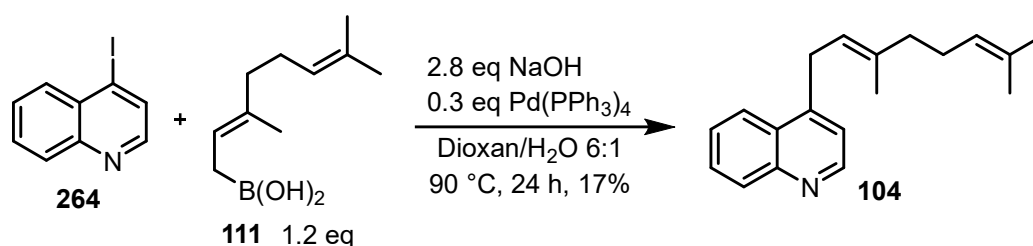
Die Kupplungsreaktion mit der Geranylboronsäure (**111**) (siehe Schema 76) lieferte sehr geringe Ausbeuten, während sie mit dem Farnesylboronsäurepinakolester (**252**) (siehe Schema 77) mit 52% im annehmbaren Bereich lag.

**Schema 76:** Suzuki-Kupplung mit 4-Iodochinolin-*N*-oxid (**265**) und Geranylboronsäure (**111**)



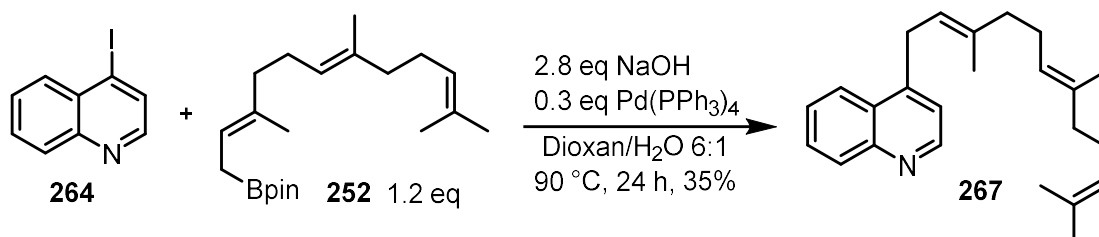
Schema 77: Suzuki-Kupplung mit 4-Iodochinolin-*N*-oxid (**265**) und Farnesylboronsäurepincolester (**252**)

Da die Ausbeuten zwischen dem Iodochinolin-*N*-oxid **265** und der Geranylboronsäure (**111**) sehr gering waren, wurde im nächsten Schritt untersucht, ob die Suzuki-Kupplung auf Grund der erhöhten Reaktivität des Iods mit dem nicht oxidierten Stickstoffatom bessere Ergebnisse liefert. Die Ergebnisse aus Schema 23 in Kapitel 2.5.1 zeigen, dass die Reaktion aus 4-Bromchinolin (**103**) mit der Geranylboronsäure (**111**) das Produkt **104** nur in Spuren liefert, so dass auf geringere Reaktivität der Reaktionsteilnehmer geschlossen werden konnte. Da bereits die reaktivere Boronsäure verwendet wurde, sollte das Chinolingerüst durch Ersetzung von Brom gegen Iod reaktiver gemacht werden (siehe Schema 78).



Schema 78: Suzuki-Kupplung mit 4-Iodochinolin (**266**) und Geranylboronsäure (**111**)

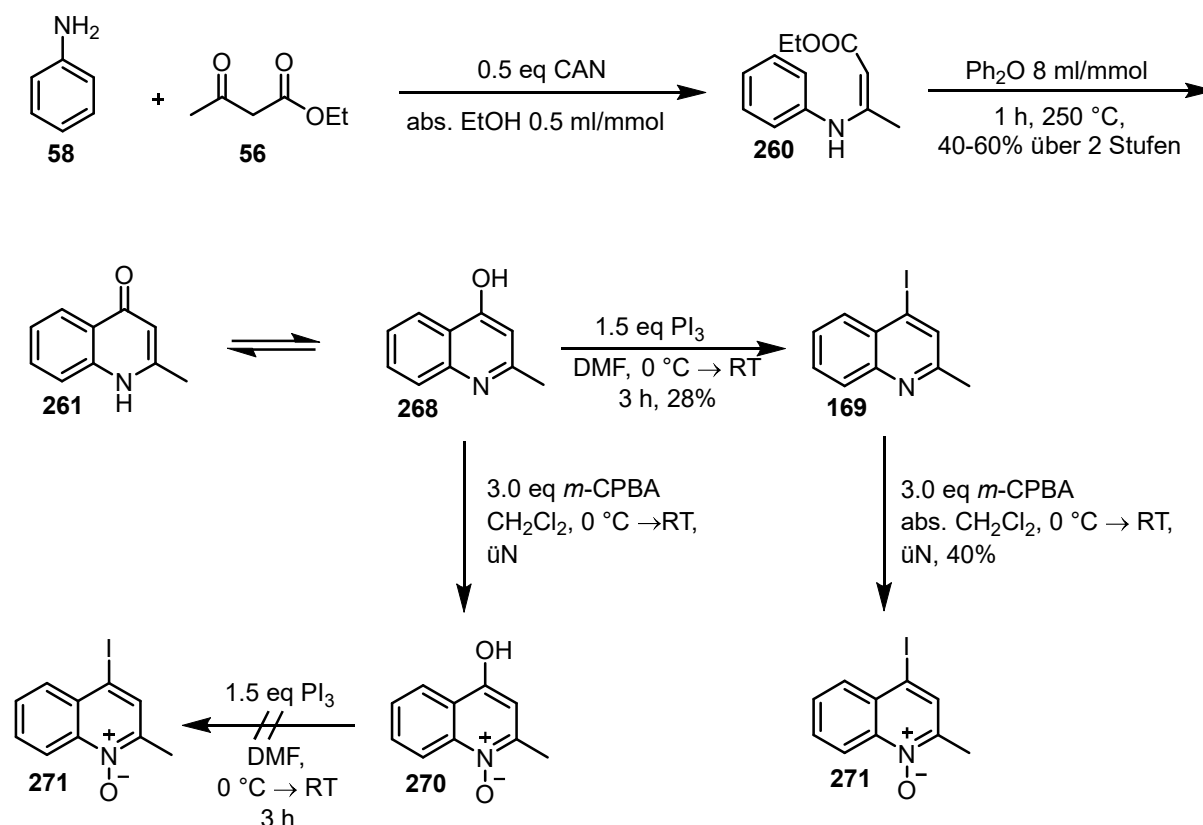
Vergleicht man die Ausbeuten der beiden Reaktionen (siehe Schema 78 und Schema 79) miteinander, lieferte die mit dem Farnesylboronsäurepincolester (**252**) die etwas bessern Ausbeuten. Diese Aussage deckt sich auch mit den Testergebnissen mit 4-Iodochinolin-*N*-oxid (**265**) (siehe Schema 76 und Schema 77). Allerdings haben sich in beiden Fällen die Ausbeuten bei der Reaktion mit den Modellsubstanzen mit nicht oxidiertem Stickstoffatom verschlechtert. Aus diesem Grund sollten die *N*-Oxide beibehalten werden. Die zukünftigen Suzuki-Kupplungen werden also an dem oxidierten Chinolingerüst durchgeführt.



Schema 79: Suzuki-Kupplung mit 4-Iodochinolin (**264**) und Farnesylboronsäurepincolester (**252**)

4.3.1 Synthese des 4-Iod-2-methylchinolin-*N*-oxids (Modellsubstanz Typ 1)

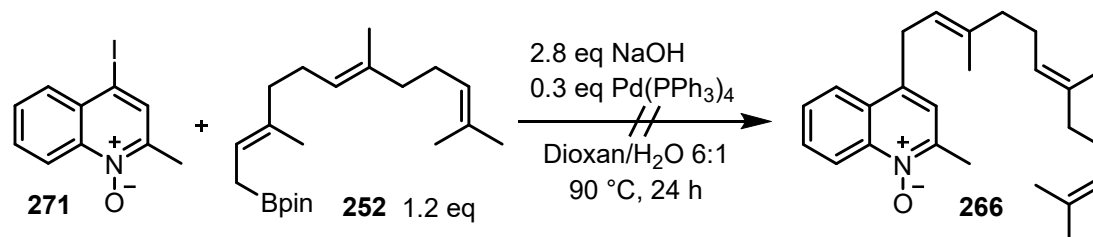
Modellsubstanz Typ 1 enthält zusätzlich zu den bisherigen Chinolin-Derivaten (**112**, **265** und **266**) eine Methylgruppe in Position 2. Zunächst wurde die iodierte Verbindung **271** synthetisiert (siehe Schema 80). Der übliche Conrad-Limpach Weg lieferte das 4-Hydroxy-2-methylchinolin **268**.



Schema 80: Conrad -Limpach-Cyclisierung mit anschließender Iodierung und *N*-Oxidation

Auf dieser Stufe gibt es zwei Möglichkeiten, um die Zielsubstanz **271** herzustellen. In der 1. Variante wurde zunächst die *N*-Oxidation durchgeführt. Bei der anschließende Iodierung wird jedoch nicht das gewünschte Produkt (**271**) erhalten^[148]. Durch Phosphor(III)verbindungen wie z.B. PCl₃ oder PI₃ kann das Sauerstoffatom aus *N*-Oxiden „entfernt“ werden, so dass die entsprechende Chinolinverbindung erhalten wird.^[149] Aus diesem Grund wurde die Iodierung unter gleichen Bedingungen auf der Stufe des 4-Hydroxy-2-methylchinolins (**268**) durchgeführt, jedoch mit einer mäßigen Ausbeute von 28%. Die anschließende *N*-Oxidation lieferte mit 40% Ausbeute das Zielmolekül **271**.^[148]

Mit dem Iodchinolin **271**, wurde eine Suzuki-Kupplung mit Farnesylboronsäurepinakolester (**252**) durchgeführt (siehe Schema 81). Entgegen der positiven Resultate bei den vorangegangenen Suzuki-Kupplungen hat sich das Edukt hier zersetzt.

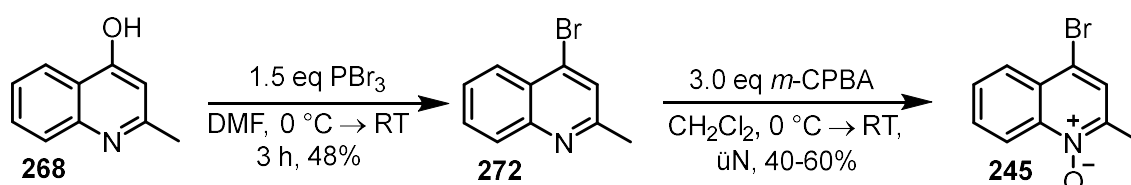


Schema 81: Suzuki-Kupplung mit 4-Iod-2-methylchinolin-*N*-oxid (**271**) und Farnesylboronsäurepinakolester (**252**)

Alle Iodchinoline, mit und ohne *N*-Oxid sind sehr instabil, d.h. sie zersetzten sich innerhalb weniger Tage auch bei dunkler, kühler Lagerung unter Schutzatmosphäre. Es wurde darauf geachtet, dass alle Iodchinoline ohne lange Lagerzeiten direkt in einer Suzuki-Kupplung umgesetzt wurden. Da die Resultate jedoch nicht überragend waren und die Handhabung durch die Instabilität erschwert wurde, wurde nochmals auf das etwas weniger reaktive Bromchinolin als Edukt für die Suzuki-Kupplung zurückgegriffen.

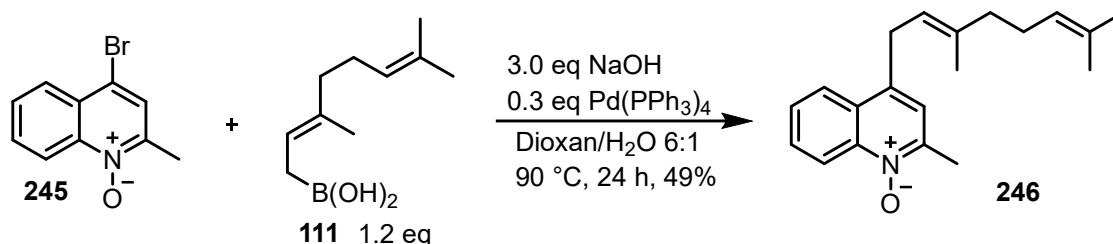
4.4 Synthese des 4-Brom-2-methylchinolin-*N*-oxids (Modellsubstanz Typ 1)

Die Synthese des 4-Brom-2-methylchinolin-*N*-oxids (**245**) erfolgte analog der Synthese des entsprechenden Iodderivates **271** (siehe Schema 82). Zunächst wurde die Bromierung in Position 4 durchgeführt, die quantitativ verläuft, um danach das *N*-Oxid mit 40-60% einzuführen.^[148]



Schema 82. Bromierung von 4-Hydroxy-2-methylchinolin (**268**) und *N*-Oxidation

Mit dem Bromchinolin **245**, wurde eine Suzuki-Kupplung mit der Geranylboronsäure (**111**) durchgeführt (siehe Schema 83). Mit einer Ausbeute von 49% begünstigte die Methylgruppe die Suzuki-Kupplung, denn bei der Reaktion mit dem 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) wurden unter gleichen Reaktionsbedingungen lediglich 35% Produkt erhalten (siehe Tabelle 8).

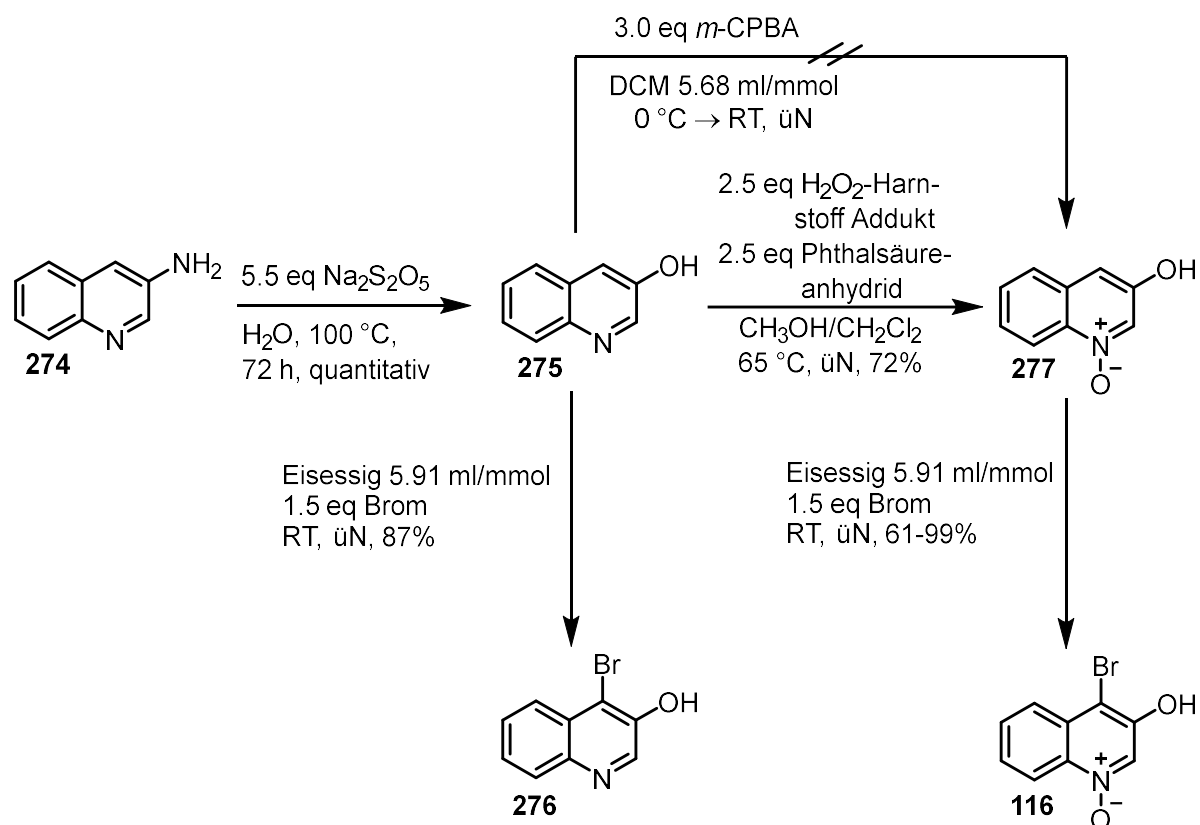


Schema 83: Suzuki-Kupplung mit 4-Brom-2-methylchinolin-*N*-oxid (**245**) und Geranylboronsäure (**111**)

Da das Testergebnis mit der Modellschubstanz Typ 1 **245** mit der Methylgruppe in Position 2 ausreichend positiv ausfällt, wurden keine weiteren Optimierungen durchgeführt. Stattdessen wurde die nächste Modellverbindung mit der Hydroxylgruppe in Position 3 synthetisiert, denn bei Modellverbindung Typ 2 wurde deutlich mehr Bedarf bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen erwartet.

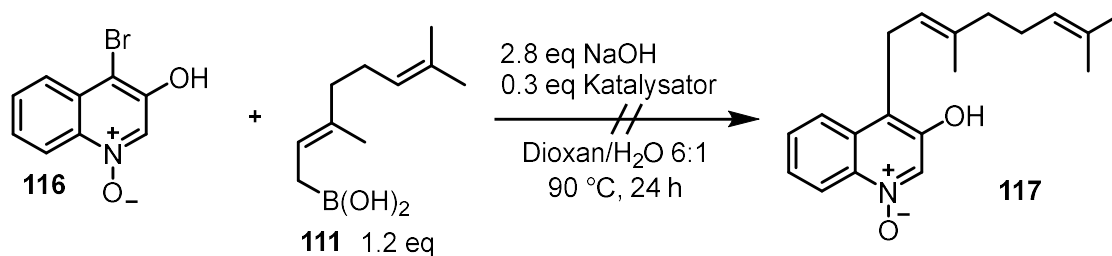
4.5 Synthese des 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxids (Modellschubstanz Typ 2)

In einer dreistufigen Reaktionssequenz (siehe Schema 84) wurde die zweite Modellschubstanz synthetisiert, dabei wurde das käuflich erworbene 3-Aminochinolin (**274**), wie bei Bergeron *et al.* beschrieben, mit Natriumdisulfit quantitativ zum 3-Hydroxychinolin (**275**) umgesetzt.^[150] Im Anschluss wurde eine *N*-Oxidation durchgeführt, zunächst wie gewohnt mit *meta*-Chlorperbenzoesäure. Diese Reaktionsbedingungen führten hier jedoch nicht zum gewünschten Produkt **277**.^[65] Die Reaktion mit Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt und Phthalsäureanhydrid ergab jedoch gute Ausbeuten.^[150] In dem Artikel von Kuz'min *et al.* wurde beschrieben wie 3-Hydroxychinolin-*N*-oxid (**277**) selektiv in Position 4 bromiert werden kann.^[151] Die Reaktionsbedingungen führten mit guten Ausbeuten zur Zielschubstanz (**116**). Parallel zu obiger Syntheseroute wurde wie bei Smirnov *et al.* beschrieben Verbindung **275** selektiv zu **276** umgesetzt.^[152] Da Verbindung **276** ebenfalls eine freie Hydroxylgruppe besitzt und in deren Gegenwart eine *N*-Oxidation mittels *meta*-Chlorperbenzoesäure nicht möglich ist, wurde dieser Syntheseweg jedoch nicht weiter verfolgt, da **116** zu diesem Zeitpunkt bereits erfolgreich synthetisiert war.



Schema 84: Synthese der Modellschubstanz 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) ^{[150],[151],[152]}

Mit dem ungeschützten Edukt **116** wurde im Anschluss eine Suzuki-Kupplung mit Geranylboronsäure (**111**) versucht, die allerdings nicht zur Zielschubstanz **117** führte (siehe Schema 85).



Schema 85: Suzuki-Kupplung von 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) mit Geranylboronsäure (**111**)

Tabelle 9: Suzuki-Kupplungs Bedingungen

Eintrag	eq Katalysator	Ausbeute
1	0.3 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$	---
2	0.3 „superstable“ Pd-Katalysator	---

„Superstable“ Pd-Katalysator \triangleq Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphine]palladium(0) ^[153]

An bromierten 2-Chinolonsystemen können Suzuki-Kupplungen in Gegenwart ungeschützter Hydroxylgruppen mit Phenylboronsäuren durchgeführt werden. Dabei werden

Standardbedingungen wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Natriumcarbonat verwendet.^{[154],[155]} Im Gegensatz dazu gibt es aber auch Suzuki-Kupplungen mit bromierten phenolischen Substraten, bei denen keine Umsetzung in Gegenwart einer freien Hydroxylgruppe möglich ist, aber sehr wohl mit der acetylgeschützten Substanz.^[118] In der Literatur sind keine Regeln zur Vorhersage, in welchen Fällen eine Suzuki-Kupplung in Gegenwart einer freien Hydroxylgruppe erfolgreich verläuft und in welchen nicht, beschrieben. Des Weiteren wurden keine Erklärungen zu möglichen Nebenreaktionen, unter Beteiligung der Hydroxylgruppe gefunden, die die Suzuki-Kupplung verhindern.

Da die Suzuki-Kupplung in dem obigen Fall (siehe Schema 85) in Gegenwart der freien Hydroxylgruppe kein Produkt **117** lieferte, wurde eine Schutzgruppe eingeführt. Sie muss den basischen Kupplungsbedingungen standhalten, sie sollte sterisch nicht zu anspruchsvoll sein (an der Nachbarposition die Suzuki-Kupplung), außerdem dürfen bei der Abspaltung die Doppelbindungen der Seitenkette nicht angreifen.

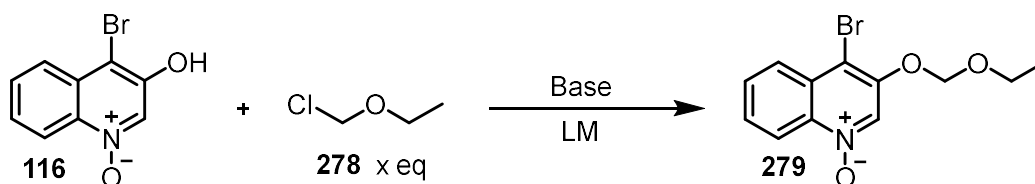
4.5.1 Schutzgruppenstrategien

In diesem Kapitel wurden verschiedene Schutzgruppen getestet, die die Bedingungen im obigen Abschnitt erfüllen sollten. Da in der Literatur bisher kaum Reaktionen mit Substraten mit einem *N*-Oxid durchgeführt wurden, gab es wenig Literatur.

4.5.1.1 EOM-Schutzgruppe (EOM \triangleq Ethoxymethyl-)

Einführung

Um die EOM-Schutzgruppe einzuführen, wurde das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) mit Chlormethylethylether (**278**) umgesetzt.^[156] Dabei wurden verschiedene Basen, verschiedene Lösemittel sowie unterschiedliche Reaktionszeiten ausprobiert (siehe Tabelle 10). Da die Ausbeuten zu gering sind, wurden keine Suzuki-Kupplungen mit der EOM-Schutzgruppe durchgeführt.



Schema 86: Einführung der EOM-Schutzgruppe

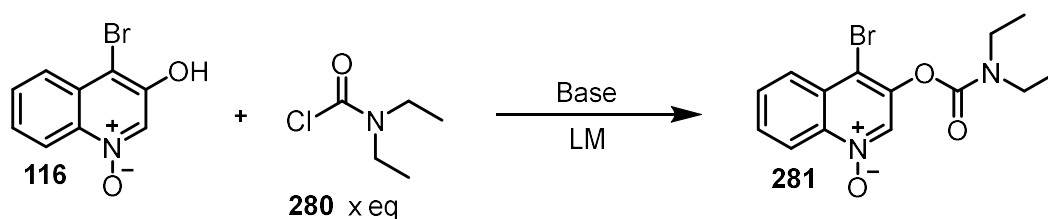
Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur Einführung der EOM-Schutzgruppe

Eintrag	eq	eq Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	1.5	2.0 K ₂ CO ₃	Aceton	Rückfluss	üN	Edukt
2	1.5	2.0 K ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	4 h	Edukt
3	1.5	2.0 K ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	üN	n.a.
4	1.5	2.0 K ₂ CO ₃	Dioxan	60 °C	üN	n.a.
5	2.0	2.0 NaH	abs. Dioxan	60 °C	üN	n.a.
6	2.0	2.0 NaH	abs. Dioxan	80 °C	üN	5% 60% Edukt
7	5.0	1.5 NaH	abs. Dioxan	60 °C	üN	5% 40% Edukt
8	5.0	1.5 NaOH	DMSO	60 °C	4 h	n.a.

4.5.1.2 Carbamoylschutzgruppe

Einführung

Zur Einführung der Carbamoylschutzgruppe wurde das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) mit dem Diethylcarbamoylchlorid (**280**) umgesetzt. Es wurden verschiedene Basen in verschiedenen Lösemitteln bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen getestet.^[157] Die Ausbeute ist mit 11% auch hier zu gering für weitere Reaktionen.

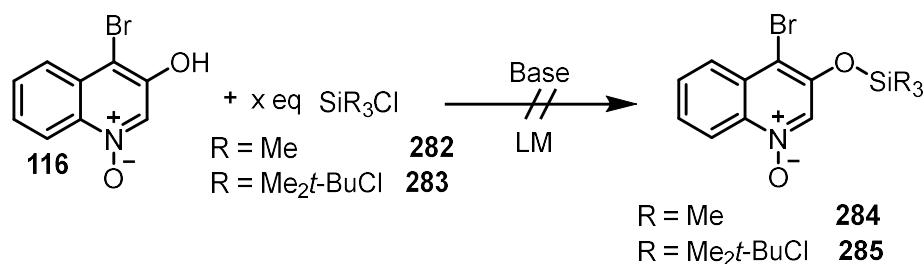
**Schema 87:** Einführung der Carbamoylschutzgruppe**Tabelle 11:** Reaktionsbedingungen zur Einführung der Carbamoylschutzgruppe

Eintrag	eq 280	eq Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	1.5	1.5 K ₂ CO ₃	Acetonitril	RT	üN	Edukt
2	2.25	1.5 K ₂ CO ₃	Ethanol	RT	üN	Edukt
3	2.0	2.0 NaH	abs. Dioxan	RT	üN	Edukt
4	2.0	2.0 NaH	abs. Dioxan	80 °C	üN	n.a.
5	5.0	1.5 NaOH	DMSO	80 °C	üN	11%

4.5.1.3 Silylschutzgruppen

Einführung

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, um zum einen die Trimethylsilylschutzgruppe (TMS) zu **284** und zum anderen die *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe (TBS) zu **285** einzuführen. Dabei wurde das jeweilige Silylchlorid **282** bzw. **283** mit dem 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) umgesetzt.^[158] Die Reaktionen blieben erfolglos, so dass auch diese Schutzgruppenüberlegung verworfen wurde.



Schema 88: Einführung der Silylschutzgruppe

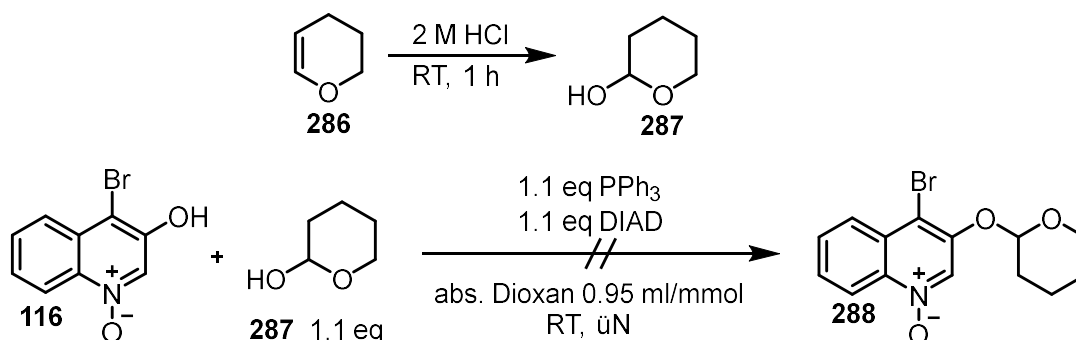
Tabelle 12: Reaktionsbedingungen zur Einführung der Silylschutzgruppe

Eintrag	eq SiR ₃ Cl	eq Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	2.0 SiMe ₃ Cl	2.0 NaH	abs. Dioxan	RT	üN	Edukt
2	5.0 SiMe ₃ Cl	1.5 NaOH	DMSO	80 °C	üN	Edukt
3	2.0 SiMe ₂ <i>t</i> -BuCl	2.0 NaH	abs. Dioxan	80 °C	üN	Edukt
4	5.0 SiMe ₂ <i>t</i> -BuCl	1.5 NaH	abs. Dioxan	80 °C	üN	Edukt

4.5.1.4 Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe (THP)

Einführung

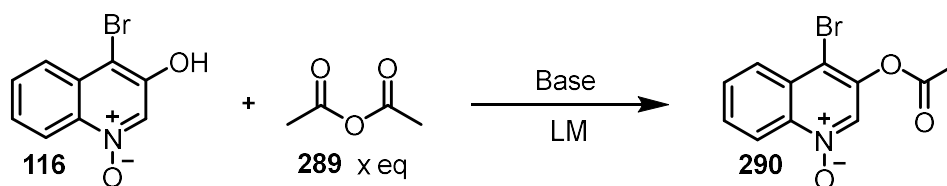
Im ersten Schritt wurde das für die Einführung der THP Schutzgruppe benötigte Reagenz synthetisiert. Dazu wurde 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (**286**) mit Salzsäure zum gewünschten 2-Hydroxytetrahydropyran (**287**) umgesetzt.^[159] Im zweiten Schritt sollte das 2-Hydroxytetrahydropyran (**287**) mit dem 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) zum gewünschten Produkt **288** umgesetzt werden.^[160] Diese Reaktionsbedingungen sind laut Literatur besonders gut für phenolische Hydroxylgruppen geeignet, außerdem gibt es Beispiele, in denen Pyridinderivate auf diese Art und Weise geschützt werden. Aliphatische Alkohole werden dagegen direkt mit **286** unter Säurekatalyse umgesetzt. Das Zielmolekül **288** konnte hier nicht isoliert werden. Diese Schutzgruppenidee wurde ebenfalls verworfen.

**Schema 89:** Einführung der THP-Schutzgruppe

4.5.1.5 Acetylschutzgruppe

Einführung

Zur Einführung der Acetylschutzgruppe wird das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-Oxid (**116**) mit Essigsäureanhydrid (**289**) zu **290** umgesetzt. Die Maximalausbeute von 64% ist annehmbar, so dass unter diesen Bedingungen Suzuki-Testreaktionen durchgeführt werden können.

**Schema 90:** Einführung der Acetylschutzgruppe**Tabelle 13:** Reaktionsbedingungen zur Einführung der Acetylschutzgruppe

Eintrag	eq Ac ₂ O	eq Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	2.1	2.3 Pyridin	abs. DCM	RT	3 h	40%
2	2.0	2.0 NaH	abs. Dioxan	RT	üN	64%

Suzuki-Kupplung

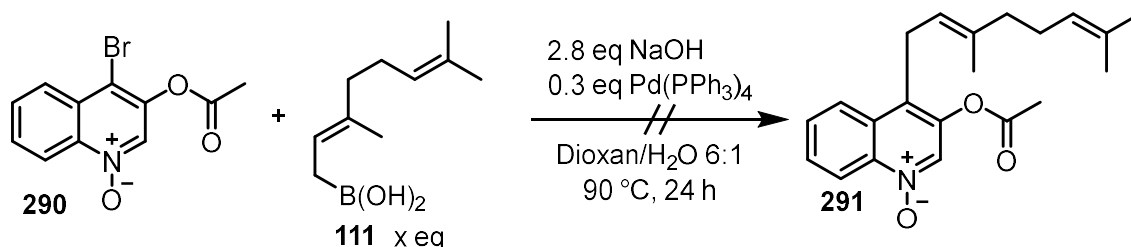
**Schema 91:** Suzuki-Kupplung mit dem 3-Acetyl-4-bromchinolin-*N*-oxid (**290**)

Tabelle 14: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung

Eintrag	eq Geranylboronsäure	Ausbeute
1	1.2	n.a.
2	1.5	n.a.

Die Suzuki-Kupplung zwischen dem 3-Acetyl-4-bromchinolin-*N*-oxid (**290**) und der Geranylboronsäure (**111**) lieferte nicht das gewünschte Produkt **291**. Vermutlich reichen die basischen Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung in Kombination mit der höheren Temperatur aus, um die Acetylgruppe abzuspalten, so dass letzten Endes wieder die freie Hydroxylgruppe vorliegt. Wie in Kapitel 3 bereits beschrieben, ist eine Suzuki-Kupplung in Gegenwart der freien Hydroxylgruppe nicht möglich. Aus diesem Grund wurde diese Schutzgruppenüberlegung nicht weiter verfolgt.

4.5.1.6 Ethylschutzgruppe

Einführung

Die Einführung der Ethylschutzgruppe wurde durch Umsetzung von 4-Brom-3-hydroxchinolin-*N*-oxid (**116**) mit Ethyliodid (**292**) mit verschiedenen Basen und Lösemitteln und unterschiedlich langen Reaktionszeiten erzielt. Eintrag 1 der Tabelle 15 erzielte mit 44% die beste Ausbeute.^[122]

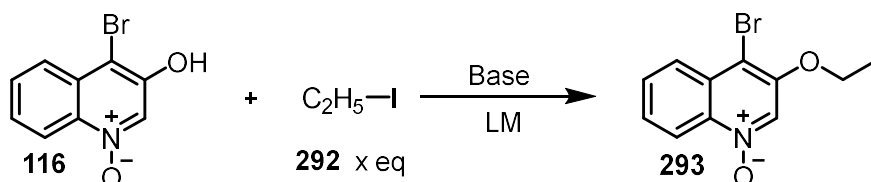
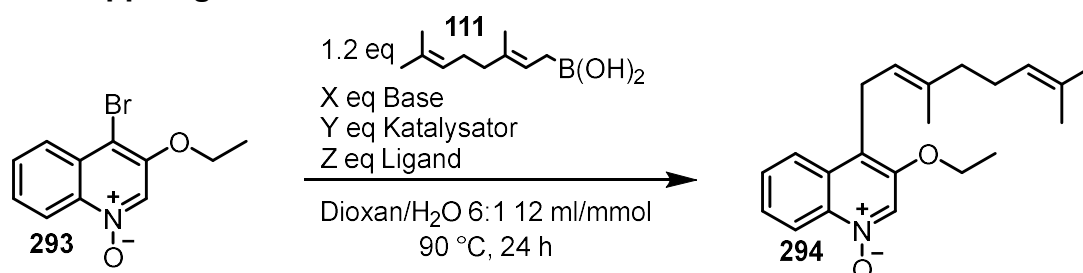
**Schema 92:** Einführung der Ethylschutzgruppe

Tabelle 15: Reaktionsbedingungen zur Einführung der Ethylschutzgruppe

Eintrag	eq Etl	eq Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	1.5	2.0 K ₂ CO ₃	DMSO	80 °C	4 h	40-44%
2	2.0	2.0 K ₂ CO ₃	DMSO	80 °C	4h	44%
3	1.5	2.0 NaH	abs. Dioxan	80 °C	4 h	Edukt
4	1.5	2.0 NaOH	DMSO	80 °C	4 h	n.a.
5	2.0	2.0 NaOH	abs. Dioxan	80 °C	üN	Edukt
6	5.0	1.5 NaOH	abs. Dioxan	80 °C	üN	n.a.
7	5.0	2.0 NaOH	DMSO	80 °C	üN	n.a.
8	3.0	2.0 NaOH	DMSO	80 °C	4 h	19%

Für eine Schutzungsreaktion ist eine Ausbeute von 44% sehr gering, aber besser als in den Versuchen zuvor. Daher wurden mit dem 4-Brom-3-ethoxychinolin-*N*-oxid (**293**) Suzuki-Testreaktionen durchgeführt.

Suzuki-Kupplung



Schema 93: Suzuki Kupplung zwischen 4-Brom-3-ethoxychinolin-*N*-oxid (**293**) und Geranylboronsäure (**111**)

Tabelle 16: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung

Eintrag	eq Base	eq Katalysator	eq Ligand	Ausbeute	NP
1	2.8 NaOH	0.3 Pd(PPh ₃) ₄	----	24%	21% Edukt
2	2.0 K ₃ PO ₄	0.3 Pd ₂ (dba) ₃	0.3 SPhos	47%	---

Die ersten Ergebnisse der Suzuki-Kupplungs Testreaktionen sind mit Ausbeuten bis zu 47% annehmbar. Bevor jedoch die Testreihe weitergeführt wurde, wurde zunächst überprüft, ob sich die Schutzgruppe auf dem Weg zum Naturstoff Aurachin B (**17**) wieder abspalten lässt.

Abspaltung

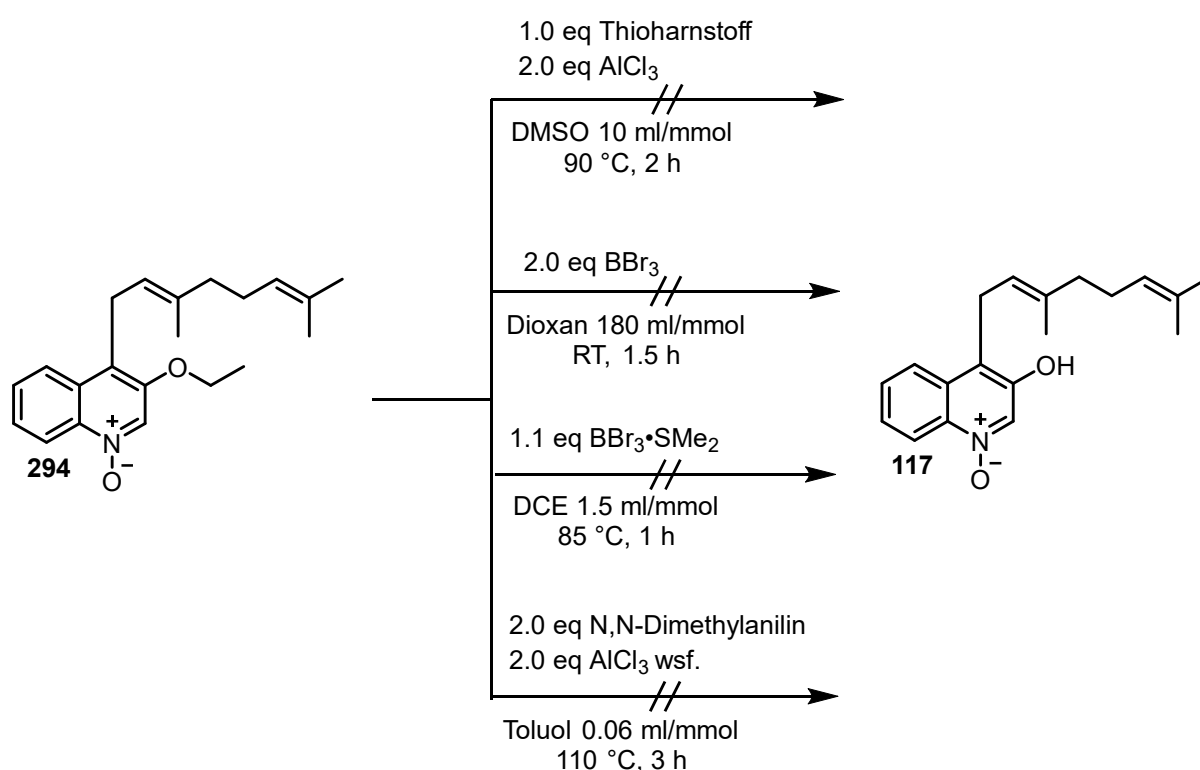
In der Literatur sind Methoden beschrieben, wie Ethylschutzgruppen in Gegenwart von Doppelbindungen abgespalten werden können ohne diese anzugreifen.

Im ersten Versuch wurde versucht, wie bei Vass *et al.* beschrieben (siehe Schema 94), die Ethylgruppe mit Thioharnstoff und Aluminiumtrichlorid abzuspalten.^[161] Unter diesen Bedingungen wurde das Edukt reisoliert.

In der zweiten Variante wurde das Suzuki Produkt **294** mit Bortribromid umgesetzt.^[162] Es wurde eine Substanz isoliert, in der eine der Doppelbindungen bromiert war und die Schutzgruppe nicht abgespalten wurde.

In der dritten Variante wurde der Bortribromid-Dimethylsulfidkomplex eingesetzt.^[163] Diese Methode ist ähnlich zu der 2. Variante, allerdings ist das Bortribromid durch den Dimethylsulfidkomplex gegenüber Doppelbindungen weniger reaktiv. Aber auch diese Methode führte nicht zum gewünschten Produkt **117**, denn wiederum wurde eine Doppelbindung bromiert und gleichzeitig wurde die Schutzgruppe nicht abgespalten.

Im letzten Versuch wurden das Suzuki-Produkt **294** mit N,N-Dimethylanilin und wasserfreiem Aluminiumtrichlorid umgesetzt.^[164] Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde zum Teil Edukt reisoliert bzw. teilweise zersetzte es sich.

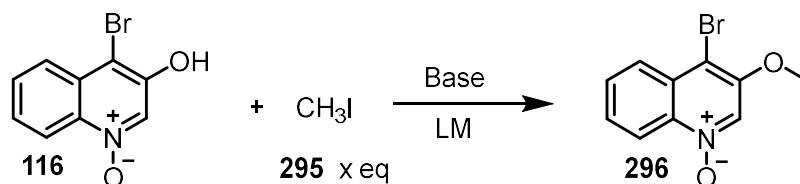


Schema 94: Abspaltungsversuche der Ethylschutzgruppe

Da sich die Ethylschutzgruppe nicht mehr abspalten lässt, wurden im nächsten Part Versuche mit der Methylschutzgruppe durchgeführt.

4.5.1.7 Methylschutzgruppe

Einführung



Schema 95: Einführung der Methylschutzgruppe

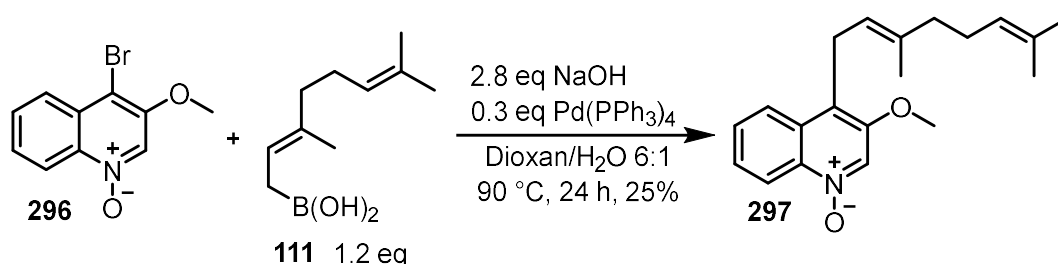
Tabelle 17: Reaktionsbedingungen zur Einführung der Methylschutzgruppe

Eintrag	eq Mel	eq Base	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	1.5	4.0 K_2CO_3	DMSO	80 °C	4 h	47%
2	3.5	2.0 NaOH	DMSO	80 °C	4 h	n.a.

Wie in Eintrag 1 zu sehen ist, wurde die methylgeschützte Chinolinverbindung **296** mit einer Ausbeute von 47% synthetisiert. Hier lieferten wie bei der Einführung der Ethylschutzgruppe (siehe Tabelle 15) die Reaktionsbedingungen mit Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 80°C das beste Ergebnis.^[122] Gleichzeitig muss auch hier erwähnt werden, dass eine Ausbeute von 47% für eine Schutzungsreaktion nicht zufriedenstellend ist.

Suzuki-Kupplung

Da die Ausbeute bei der Suzuki-Kupplung zwischen dem methylierten Chinolin-N-oxid **296** und der Geranylboronsäure (**111**) bescheiden ist, musste auch hier erst überprüft werden, ob sich die Methylgruppe nach erfolgreicher Suzuki-Kupplung problemlos abspalten lässt.



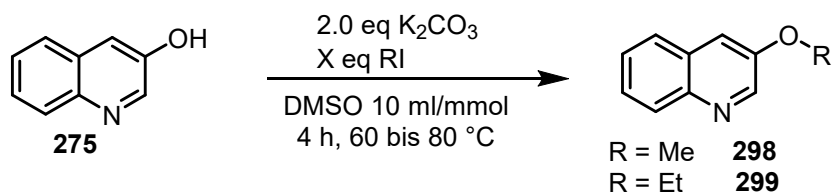
Schema 96: Suzuki-Kupplung mit 4-Brom-3-methoxychinolin-N-Oxid (**296**) und Geranylboronsäure (**111**)

Durch das Umstellen der Reihenfolge der Schutzungsreaktion und N-Oxidation wurde versucht, die mäßigen Ausbeuten bei der Bildung der Ethyl- bzw. Methylether zu verbessern.

4.5.1.8 Einführung der Schutzgruppe am Chinolingerüst vor der *N*-Oxidation

Die Schutzungsreaktion wurde vor Bromierung und *N*-Oxidation durchgeführt, um störende Einflüsse auf die Reaktion zu umgehen.

In Tabelle 18 ist zu erkennen, dass die Schutzgruppen mit leicht besseren Ausbeuten (55 bis 65%) eingeführt wurden. In der Regel sollten Reaktionen zur Einführung und Abspaltung einer Schutzgruppe mit mindestens 90% ablaufen. Deshalb blieb auch bei Umstellung der Syntheseroute die gewünschte Ausbeutensteigerung aus.



Schema 97: Einführung der Alkylschutzgruppe

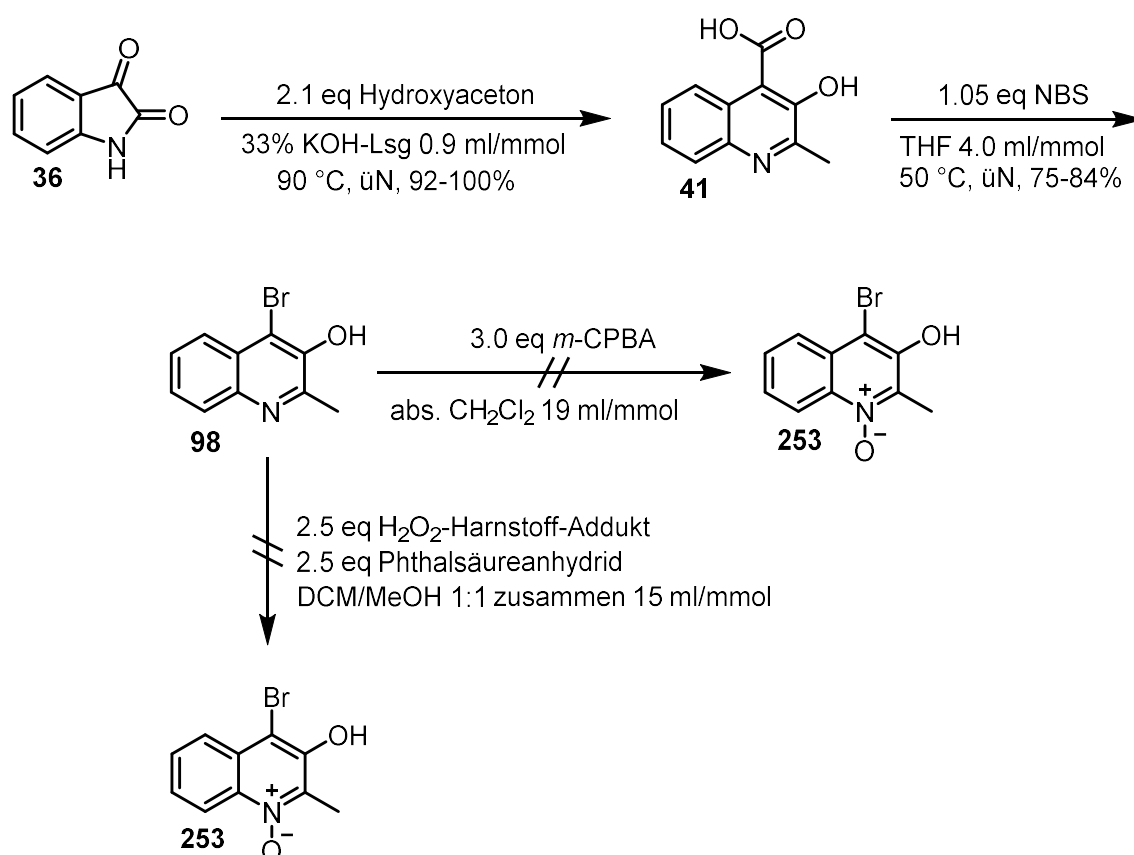
Tabelle 18: Reaktionsbedingungen zur Einführung der Alkylschutzgruppe

Eintrag	eq RI	Temp.	Ausbeute
1	1.5 Etl	80 °C	63%
2	2.0 Etl	80 °C	65%
3	1.5 Mel	60 °C	55%

Da alle bisher durchgeführten Versuche zur Einführung von phenolischen Schutzgruppen entweder gar nicht oder nicht in guter Ausbeute die Zielmoleküle erreichten, wurde die Testphase mit den Modellsubstanzen Typ 1 **245** und Typ 2 **248** eingestellt. Im nächsten Abschnitt wurden die weiteren Optimierungsversuche mit dem Substitutionsmuster des Naturstoffes Aurachin B (**17**) durchgeführt. Denn es liegt die Vermutung nahe, dass sowohl die Reaktion zur Einführung der Schutzgruppe als auch die Suzuki-Kupplung bessere Ausbeuten erzielen, wenn die Auswirkung der elektronischen und sterischen Effekte der Methyl- und Hydroxylgruppe auf das Chinolingerüst im Zusammenspiel betrachtet werden. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt der Precursor für dieses Substitutionsmuster hergestellt.

4.6 Synthese des Precursors 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid

Wie in Schema 98 zu erkennen ist, wurde die Chinolincarbonsäure **41** aus Isatin (**36**) über die Pfitzinger Synthese hergestellt,^{[26],[65]} mit einer Ausbeute von 92-100% fast quantitativ. Im nächsten Schritt haben Janz *et al.* eine Methode zur Decarboxylierung der Chinolincarbonsäure **41** mit gleichzeitiger Bromierung mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) beschrieben.^[66] Auch die Bromierung zu **98** verläuft mit 75-84% in guten Ausbeuten. In dem Artikel von Janz *et al.* wurden mit dem Bromchinolin **98** auch Suzuki-Kupplungen durchgeführt, allerdings nur mit aromatischen Boronsäuren. Diese Bedingungen lassen sich nicht auf Allylboronsäuren übertragen. Im Anschluss an die Bromierung wurde das *N*-Oxid eingeführt. Zunächst wurde die Standardmethode mit *m*-CPBA getestet. Das gewünschte Produkt **253** war dabei nicht entstanden.^[65] Auch bei der Synthese des Modellsubstanz Typs 2 (4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**)) war die *N*-Oxidation mit *m*-CPBA nicht gelungen (siehe Kapitel 4.5). Aus diesem Grund wurde die 2. Varianten mit Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt getestet.^[150] Im Gegensatz zu Kapitel 4.5 führten diese Reaktionsbedingungen hier auch nicht zum gewünschten Produkt **253**.

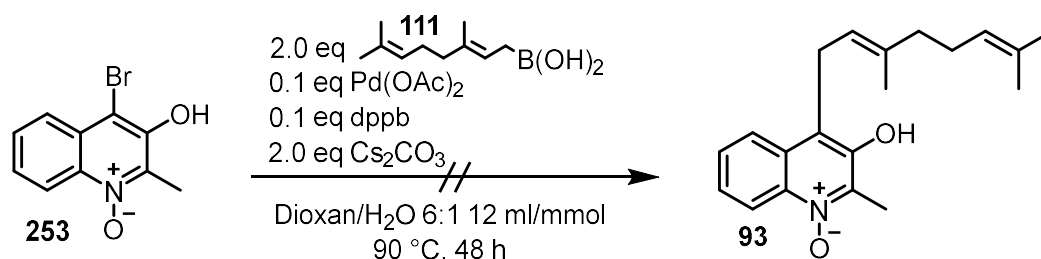


Schema 98: Synthese des Precursors **253** der Naturstoffsynthese

Da die *N*-Oxidation in Gegenwart der freien Hydroxylgruppe nicht funktionierte, wurde die Reaktionssequenz geändert, so dass nach der Bromierung zunächst eine Schutzgruppe eingeführt wurde und anschließend die *N*-Oxidation durchgeführt wurde.

4.7 Suzuki-Kupplungen und Schutzgruppenstrategien

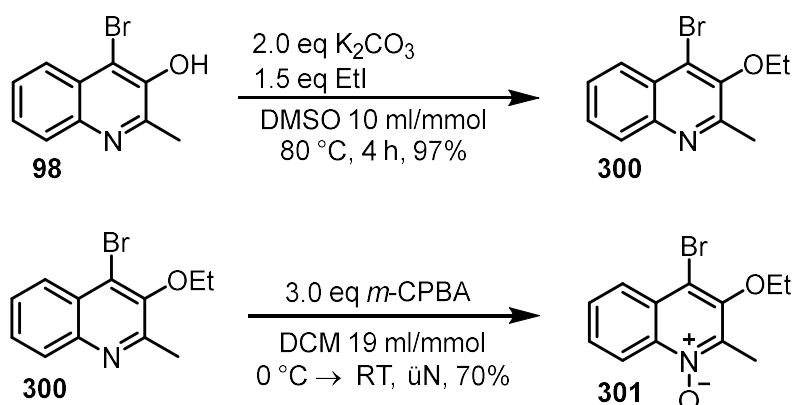
Zunächst wurde wie bei Modells substanz Typ 2 (4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid) **116** (siehe Kapitel 4.5) eine Suzuki-Kupplung mit dem Chinolingerüst **253** mit der freien Hydroxylgruppe durchgeführt. Es wurde eine komplexe Produktmischung isoliert. Wie bei Verbindung **116** war die Suzuki-Kupplung in Gegenwart der freien Hydroxylgruppe nicht erfolgreich.



Schema 99: Suzuki-Kupplung am Naturstoffgrundgerüst ohne Schutzgruppe

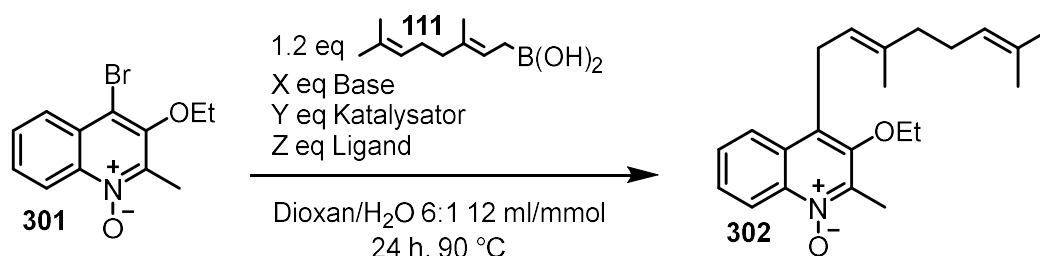
4.7.1 Ethylschutzgruppe

Ausgehend vom 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) wurde die Ethylschutzgruppe eingeführt. Dabei wurde auf die bereits bei der Synthese der Modells substanz Typ 2 optimierten Reaktionsbedingungen zurückgegriffen (siehe Kapitel 4.5.1.6). Die Reaktion mit Kaliumcarbonat und Ethyliodid verlief mit 97% fast quantitativ zum ethylgeschützten Chinolin **300**. Die anschließende *N*-Oxidation lässt sich mit einer Ausbeute von 70% unter Standardreaktionsbedingungen^[65] zum gewünschten Produkt **301** durchführen.



Schema 100: Einführung der Ethylschutzgruppe am Precursormolekül

Mit der Substanz **301**, wurden nun verschiedene Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung zwischen dem 4-Brom-3-ethoxy-2-methylchinolin-*N*-Oxid (**301**) und Geranylboronsäure (**111**) untersucht.



Schema 101: Suzuki-Kupplung mit dem ethylgeschützten Chinolin **301**

Tabelle 19: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung

Eintrag	eq Base	eq Katalysator	eq Ligand	Ausbeute	NP
1	2.0 K ₃ PO ₄	0.3 Pd ₂ (dba) ₃	0.3 SPhos	19-33%	43% Edukt
2	2.8 NaOH	0.3 Pd(0) Superstable	---	---	---

Superstable Pd-Katalysator \triangleq Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphine]palladium(0)^[153]

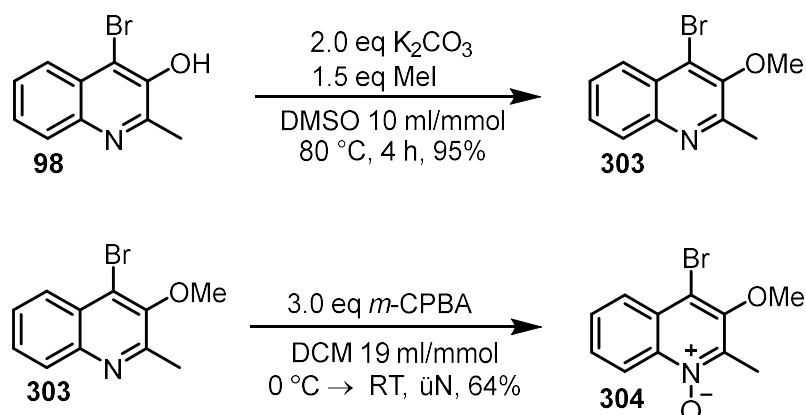
Da die Resultate der Suzuki-Kupplung mit einer Ausbeute von 19 bis 33% niedrig sind und sich die Ethylschutzgruppe bei Verbindung **294** bereits nicht mehr abspalten ließ, wurden keine weiteren Testreaktionen mit der Ethylschutzgruppe durchgeführt. Stattdessen wurden andere Schutzgruppen eingeführt, mit dem Ziel diese unter milden Bedingungen wieder abspalten zu können.

4.7.2 Methylschutzgruppe

Die Resultate der Suzuki-Kupplung an Modellschubstanz Typ 2 mit der Methylschutzgruppe **297** waren mit denen der Ethylschutzgruppe **294** vergleichbar. In der Testphase hatte sich jedoch gezeigt, dass sich die Ethylschutzgruppe nicht mehr abspalten lässt. Zunächst soll die Schutzgruppe jedoch so klein wie möglich gehalten werden, denn die Suzuki-Kupplung findet an dem benachbarten Kohlenstoffatom statt. In der Literatur sind außerdem einige Möglichkeiten beschrieben, wie Methylschutzgruppen in Gegenwart von Doppelbindungen abgespalten werden können.

Ausgehend vom 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) wurde die Methylschutzgruppe eingeführt. Dabei wurde auf die bereits bei der Synthese der Modellschubstanz Typ 2 **296** optimierten Reaktionsbedingungen zurückgegriffen (siehe Kapitel 4.5.1.7). Die Reaktion mit Kaliumcarbonat und Methyljodid verläuft mit 95% fast quantitativ zum methylgeschützten Chinolin **303**. Die anschließende *N*-Oxidation lässt sich mit einer Ausbeute von 64% unter

Standardreaktionsbedingungen^[65] zum gewünschten Produkt **304** durchführen. Die Ausbeuten sind ungefähr mit denen der Einführung der Ethylschutzgruppe vergleichbar (siehe Schema 101).



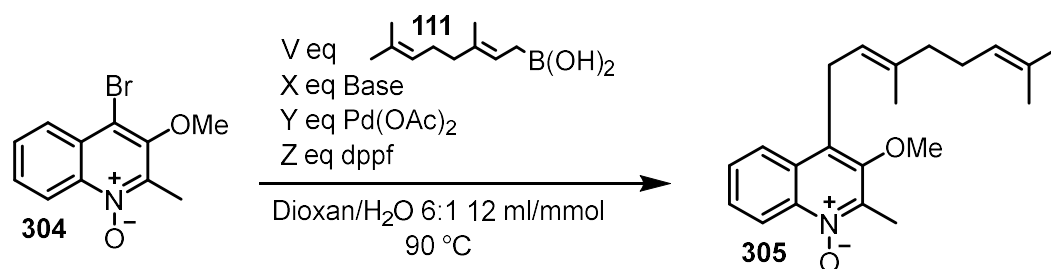
Schema 102: Einführung der Methylschutzgruppe am Precursormolekül

4.7.2.1 Katalysatoren-Liganden Screening

Mit dem gewünschten Precursor in Händen, wurden nun die ersten Test-Suzuki-Kupplungen durchgeführt. Es wurden in Anlehnung an verschiedene Vorschriften für Suzuki-Reaktionen, die teilweise bei uns im Arbeitskreis etabliert sind und teilweise der Literatur entnommen wurden, unterschiedliche Katalysator-Ligand Systeme getestet. Diese Versuche wurden teilweise parallel durchgeführt. Zur besseren Übersicht werden in der Arbeit, die gleichen Katalysator-Ligand Systeme tabellarisch zusammengefasst. Deshalb kann es vorkommen, dass auch auf einer Seite höherer Seitenzahl teilweise noch hohe Palladiumbeladungen zu finden sind, obwohl auf vorherigen Seiten bereits mit deutlich niedrigeren Beladungen gute Resultate erzielt wurden. Eine chronologische Darstellung der Ergebnisse wäre zu unübersichtlich. Begonnen wurde mit einem System aus Palladiumquelle und dem dppf Liganden. Es wurden noch weitere Systeme wie $Pd_2(dba)_3$ und $Pd(dba)_2$ mit den Liganden BINAP bzw. SPhos untersucht, sowie $Pd(OAc)_2$ mit dppb.

Katalysatorsystem $Pd(OAc)_2$ mit dppf

Die Reaktionsbedingungen mit $Pd(OAc)_2$ und dem zweizähligen Phosphinliganden dppf wurden an die Vorschrift von Colobert *et al.* angelehnt.^[165] In der Arbeitsgruppe wurden hochsubstituierte Naphtylboronsäuren mit hochsubstituierten aromatischen Halogeniden umgesetzt. Diese Reaktionsbedingungen sind für sterisch sehr anspruchsvolle Systeme ausgelegt, so dass auch das sterisch anspruchsvolle Chinolingerüst **304** zum entsprechenden Produkt **305** umgesetzt werden sollte.

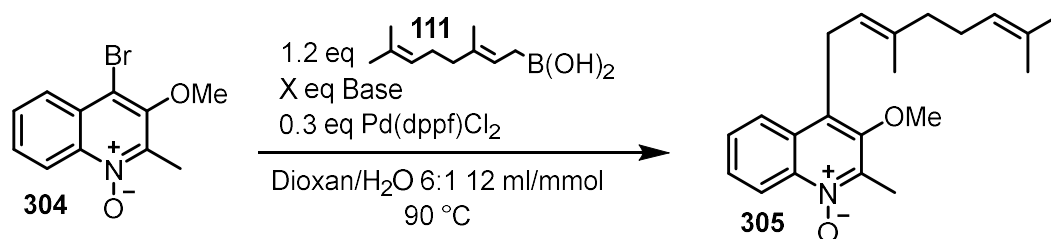
**Schema 103:** Suzuki-Kupplungen mit Pd(OAc)₂ und dppf**Tabelle 20:** Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem Pd(OAc)₂ und dppf

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Boron-säure	Zeit [h]	Aus-beute
1	0.3 eq Pd(OAc) ₂	0.44 eq dppf	4.0 eq CsF	2.0 eq	48	0%
2	0.3 eq Pd(OAc) ₂	0.4 eq dppf	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	72	30%

An Hand der beiden Einträge aus Tabelle 20 wurde deutlich, welchen Einfluss die Base auf einen positiven Reaktionsverlauf hat. Die Reaktionsbedingungen mit Pd(OAc)₂ und dppf wurden mit CsF in der Arbeitsgruppe von Colobert *et al.* verwandt. In Eintrag 1 wurden diese Bedingungen auf mein Molekül übertragen, blieben jedoch erfolglos. Der Literatur wurde entnommen, dass Cs₂CO₃ oft als Base bei Suzuki-Kupplungen verwendet wird, so dass Cs₂CO₃ auch in Eintrag 2 zum Einsatz kam. Mit einer Ausbeute von 30% zählen diese Reaktionsbedingungen nicht zu den top Ergebnissen, aber im Vergleich zu Eintrag 1 wurde gezeigt, wie wichtig neben dem Katalysator-Liganden System auch die Verwendung einer geeigneten Base ist.

Katalysator Pd(dppf)Cl₂

Nach den noch mäßigen Ausbeuten mit dem Pd(OAc)₂ und dppf wurde eine Vorschrift angewandt, in der ein 4-Brom-3-methoxy-pyridin-*N*-oxid mit einem Tetrahydropyridin-Boronsäurepinakolester mit Pd(dppf)Cl₂ umgesetzt wurde.^[166] Da die Liganden und die daraus resultierenden katalytisch aktiven Palladiumspezies bei einer Kupplungsreaktion auch eine entscheidende Rolle spielen, wurden unter diesen Bedingungen ebenfalls Testreaktionen durchgeführt.

**Schema 104:** Suzuki-Kupplung mit Pd(dppf)Cl₂**Tabelle 21:** Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysator Pd(dppf)Cl₂

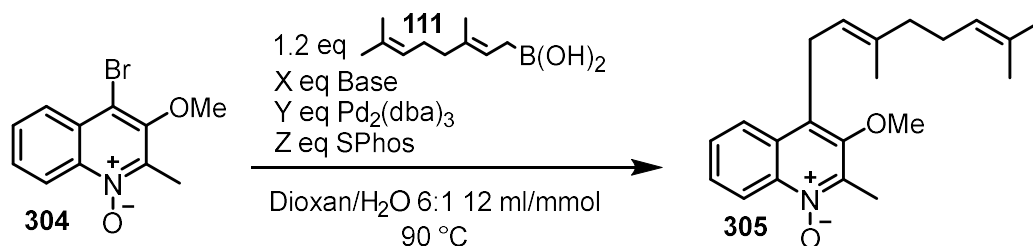
Eintrag	Katalysator	Base	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq Pd(dppf)Cl ₂	4.0 eq K ₂ CO ₃	72	62%
2 *	0.3 eq Pd(dppf)Cl ₂	4.0 eq Cs ₂ CO ₃	72	11%

*Lösungsmittel Dioxan/H₂O 3/1 12 ml/mmol

Im Gegensatz zu der vorherigen Testreihe, in der Acetat als Gegenion des Palladiums verwendet wurde, lässt sich mit dem Chlorid ein deutlich besseres Ergebnis erzielen (siehe Eintrag 1 Tabelle 21). Die Ausbeute ist mit 62% ungefähr doppelt so groß wie bei der vorangegangenen Testreihe. Es ist auch zu beachten, dass hier das bessere Ergebnis mit dem Kaliumcarbonat anstatt mit dem Cäsiumcarbonat erzielt wurde, so dass dieser Versuch zeigt, dass das Gegenion der Base auch einen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion hat.

Katalysatorsystem Pd₂(dba)₃ mit SPhos

Bei SPhos handelt es sich um einen phosphorhaltigen einzähnigen Liganden.

**Schema 105:** Suzuki-Kupplungen mit Pd₂(dba)₃ und SPhos

Die Suzuki-Kupplung mit Cs₂CO₃ als Base lieferte mit einer Ausbeute von 54% bisher mit eines der besten Ergebnisse. Mit knapp über 50% ist das Ergebnis für eine Suzuki-Kupplung diesen Typs noch optimierungsbedürftig, allerdings ist die Ausbeute deutlich höher als die 25%, die bei der Suzuki-Kupplung mit der methylgeschützten Modellschubstanz Typ 2 in Kapitel 4.5.1.7 erzielt wurden und geringfügig schlechter als die 62% aus Eintrag 1 in Tabelle 21.

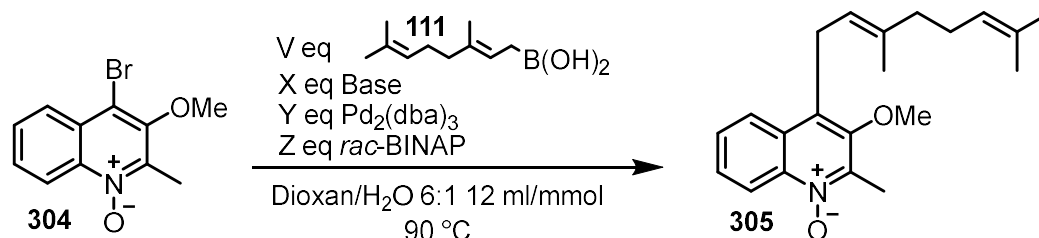
Tabelle 22: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und SPhos

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq K_3PO_4	24	0%
2	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq K_3PO_4	72	39%
3	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq PMP	72	6%
4	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq Cs_2CO_3	72	54%
5	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.6 eq SPhos	2.0 eq Cs_2CO_3	72	46%*

*Nebenprodukt 15% Edukt

Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit BINAP

In der nächsten Testreihe wurden Versuche mit dem Katalysator $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und dem Liganden BINAP durchgeführt. Bei BINAP handelt es sich um einen phosphorhaltigen zweizähligen Liganden. Ziel dieser Testreihe war es zu überprüfen, in wie weit sich der Wechsel des Liganden auf die Ergebnisse der Kupplungsreaktion auswirkt, denn die Palladiumquelle bleibt die Gleiche.

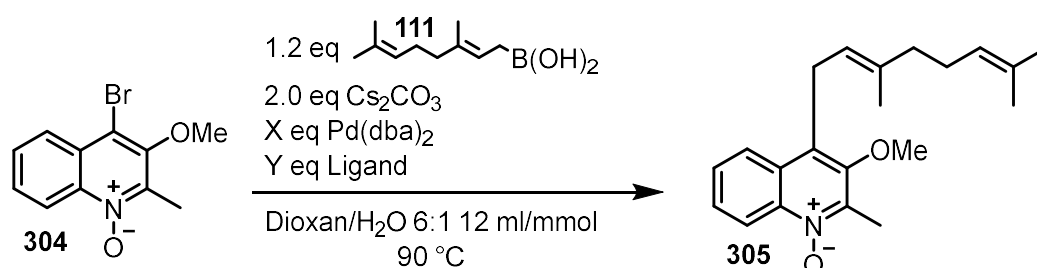
**Schema 106:** Suzuki-Kupplungen mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und BINAP**Tabelle 23:** Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und BINAP

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Boron-säure	Zeit [h]	Aus-beute
1	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq BINAP	2.0 eq K_3PO_4	1.2 eq	72	35%
2	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq BINAP	2.0 eq CsF	1.2 eq	72	14%
3	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq BINAP	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	58-70%
4	0.05 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.075 eq BINAP	2.0 eq Cs_2CO_3	2.0 eq	48	71%
5	0.02 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.03 eq BINAP	2.0 eq Cs_2CO_3	2.0 eq	48	27%

Unter diesen Reaktionsbedingungen lieferten Eintrag 4 mit 5 mol% Katalysator und der 1,5-fachen Menge an BINAP das beste Ergebnis. Mit 71% konnte gegenüber dem Ergebnis des Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos (siehe Eintrag 4 Tabelle 22) die Ausbeute um ca. 15% gesteigert werden. An Hand von Eintrag 3 ist zu erkennen, dass die Reproduzierbarkeit der Versuche gegeben war, allerdings schwanken die Testergebnisse auch stark in Abhängigkeit der verwendeten Base.

Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit BINAP oder SPhos

In dieser Versuchsreihe wurden Tests mit dem Katalysator $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und dem Liganden BINAP bzw. SPhos durchgeführt. Bei SPhos handelt es sich ebenso wie bei BINAP um einen phosphorhaltigen Liganden, allerdings ist SPhos ein einzähniger Ligand, während BINAP zweizähnig ist. Mit BINAP wurde in der vorangegangenen Serie zwar das Kupplungsergebnis mit der besseren Ausbeute erzielt. Sowohl mit SPhos als auch BINAP wurden mit Cs_2CO_3 die jeweils beste Ausbeute erzielt. Aus diesem Grund wurde in dieser Testreihe nur Cs_2CO_3 als Base verwendet und als Palladiumquelle wurde auf das $\text{Pd}(\text{dba})_2$ gewechselt.



Schema 107: Suzuki-Kupplung mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und BINAP bzw. SPhos

Tabelle 24: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und BINAP bzw. SPhos

Eintrag	Katalysator	Ligand	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.3 eq SPhos	72	60%
2	0.3 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.3 eq BINAP	72	40%
3*	0.3 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.3 eq BINAP	24	0%

*Lösemittel DMF/ H_2O 6/1 12 ml/mmol

Wie der obigen Tabelle 24 zu entnehmen ist, lieferte das Katalysatorsystem mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /SPhos gegenüber der Kombination von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /BINAP das bessere Ergebnis. Mit 60% ist die Ausbeute ähnlich wie bei den vorangegangenen Testreaktionen. Mit dem Liganden BINAP wurden lediglich 40% erzielt, dieser Wert ist deutlich niedriger. Werden diese Testergebnisse mit den vorhergehenden aus Tabelle 22 und Tabelle 23 verglichen, fällt auf, dass in

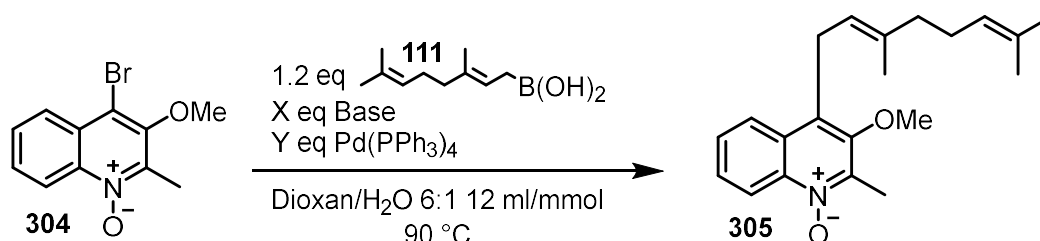
der Kombination $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos bzw. BINAP das beste Ergebnis mit einer Ausbeute von 71% mit BINAP erzeugt wurde. Das Zusammenspiel aus Palladiumquelle und Ligand beeinflusst die Produktbildung.

Wie in Kapitel 2.6.4.1 bereits ausführlich diskutiert wurde, bildet sich aus der Palladiumquelle $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit dem einzähnigen Liganden SPhos bei einem Mischungsverhältnis von 1:2 der $\text{Pd}(0)(\text{dba})(\text{SPhos})_2$ Komplexe als katalytisch aktive Palladiumspezies. Bei dem zweizähnigen Phosphinliganden BINAP entsteht entsprechend der Komplex $\text{Pd}(0)(\text{dba})(\text{BINAP})$.^[95] Das Mischungsverhältnis in den obigen Tabellen beträgt nicht in allen Fällen 1:2. Da sich die Ausbeuten teilweise deutlich unterscheiden, würde das dafür sprechen, dass sich bei Mischungsverhältnissen ungleich 1:2 eventuell andere katalytisch aktive Palladiumspezies ausbilden, die teilweise reaktiver und teilweise unreaktiver sind wie die in der Literatur angegebenen. Der Artikel beschränkt sich jedoch auf Aussagen zu dem Mischungsverhältnis Liganden zu Palladium 1:2.

Bei Eintrag 3 wurde anstatt der Dioxan/Wasser Mischung eine DMF/Wasser Mischung verwendet. Es wurde getestet, in wie weit die Lösemittelmischung einen Einfluss auf die Reaktion hat. Da DMF/Wasser nicht zu dem gewünschten Produkt **305** führte, werden die zukünftigen Reaktionen wieder in Dioxan/Wasser Mischungen durchgeführt.

Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

In meiner Masterarbeit wurden bereits die ersten Suzuki-Kupplungen mit der einfachsten Testsubstanz, dem 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) untersucht, dabei kam unter anderem auch der Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ zum Einsatz. In den folgenden Reaktionen wurde dabei auf die Reaktionsbedingungen zurückgegriffen, die Píala *et al.* entwickelt hat, um vinyliche und aromatische Boronsäuren mit einem 3,4-Dibromchinolin (**174**) umzusetzen.^[111] In Anlehnung an diese Reaktionsbedingungen wurden die unten aufgeführten Kupplungsreaktionen durchgeführt.



Schema 108: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung nach Píala *et al.*

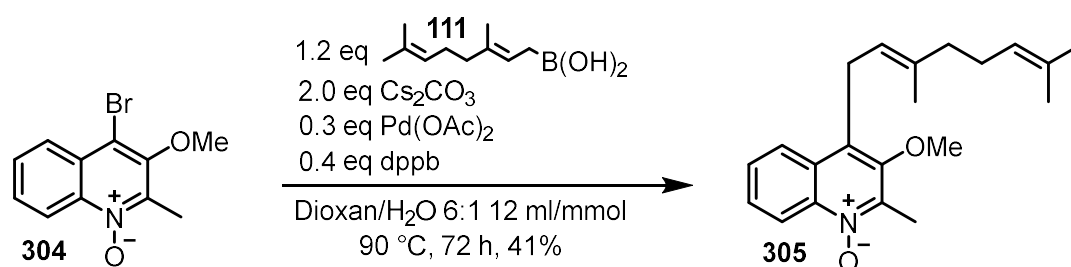
Tabelle 25: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung nach Piali *et al.*

Eintrag	Katalysator	Base	Zeit [h]	Ausbeute	NP
1	0.3 eq Pd(PPh ₃) ₄	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	48	0%	---
2	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	48	26%	---
3	0.05 eq Pd(PPh ₃) ₄	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	72	54%	---
4	0.05 eq Pd(PPh ₃) ₄	2.0 eq Na ₂ CO ₃	72	32% verunr.	44% Edukt

Der Tabelle 25 ist zu entnehmen, dass das Optimum der Katalysatormenge bei 5 mol% liegt. An Hand der Ergebnisse ist deutlich zu erkennen, dass das Gegenion der Base einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf hatte, denn mit Cs₂CO₃ wurde ein deutlich besseres Ergebnis erzielt als mit Na₂CO₃. Im Gegensatz zu dem Natriumion, das sehr klein ist, verfügt das Cäsiumion über einen größeren Ionenradius und ist somit auch besser polarisierbar als das Natriumion. Mit einer Ausbeute von 54% in Eintrag 3 ist das Ergebnis annehmbar, jedoch schlechter als die Ergebnisse der vorherigen Testreaktionen. Durch weitere Screenings verschiedener Katalysator-Ligand Systemen ist es das Ziel, die Ausbeute weiter zu verbessern.

Katalysatorsystem Pd(OAc)₂ mit dppb

Bei dem dppb Liganden handelt es sich um einen linearen zweizähnigen Phosphinliganden. Da er linear ist, ist die freie Drehbarkeit, um alle Einfachbindungen gewährt. Aus diesem Grund kann er sich flexibel an das Palladium als Zentralteilchen anlagern. Da das Edukt **304** sterisch anspruchsvoll ist, wurde versucht, die sterische Hinderung im Verlauf des Katalysezykluses so gering wie möglich zu halten.^[167]

**Schema 109:** Suzuki-Kupplung mit Pd(OAc)₂ und dppb

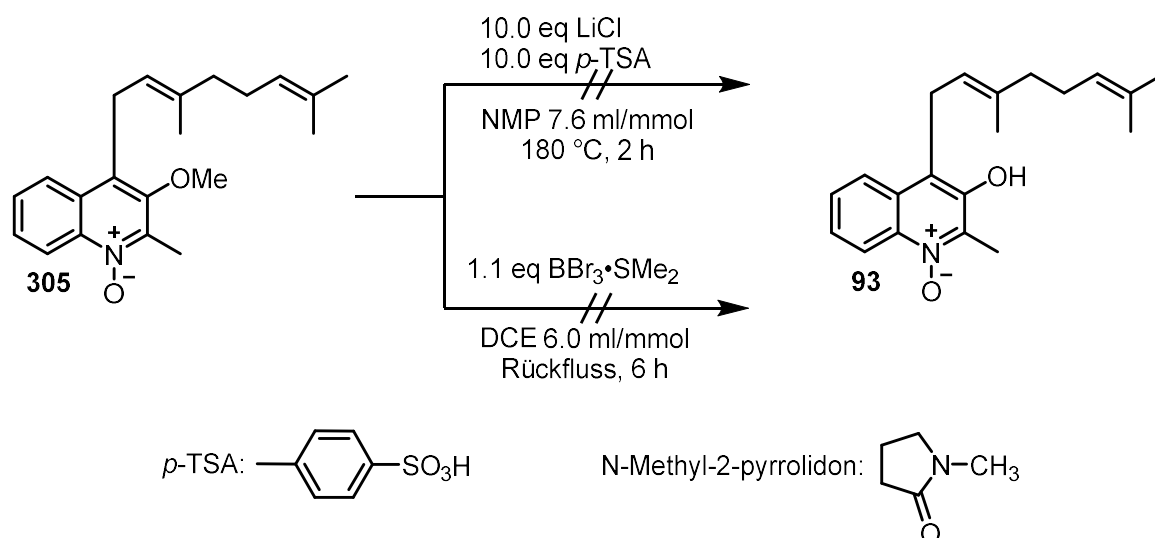
Die Ausbeute der Reaktion war mit 41% eher mäßig. In den vorangegangenen Testreaktionen wurden bereits deutlich höhere Ausbeuten erzielt. Aus diesem Grund erzielt der eher flexible Ligand hier nicht die gewünschte Wirkung und es wurden keine weiteren Versuche mit diesem System durchgeführt.

Bevor mit dem Screening mit der Methylschutzgruppe weitergearbeitet wird soll zunächst überprüft werden, ob sich die Schutzgruppe unter Erhalt der Doppelbindungen im Endmolekül abspalten lässt. In Kapitel 4.5.1.7 wurden bisher keine Versuche zur Abspaltung durchgeführt.

4.7.2.2 Abspaltung der Methylschutzgruppe

Soni *et al.* war es gelungen, Methylgruppen mit Lithiumchlorid und *p*-TSA in 10-fachem Überschuss abzuspalten.^[168] Für diese Reaktion wurde jedoch eine sehr hohe Temperatur von 180°C benötigt. Für die Kupplungsreaktionen werden dagegen nur 90°C benötigt, dieser Temperatur hält das Molekül **305** sehr gut stand. Vermutlich sind die 180°C zu hoch, so dass sich das Molekül auf Grund der Temperatur zersetzte.

In der zweiten Variante wurde die Methode von Liu *et al.* angewandt, die mit dem Bortribromid-Dimethylsulfidkomplex eine Abspaltung von Methylgruppen in Gegenwart von Doppelbindungen möglich macht.^[163] DCE siedet bei 55°C, so dass diese Reaktionsbedingungen wesentlich milder sind als in der 1. Variante, trotzdem wurde nicht das gewünschte Produkt **93** erhalten, stattdessen zersetzte sich das Molekül **305**.

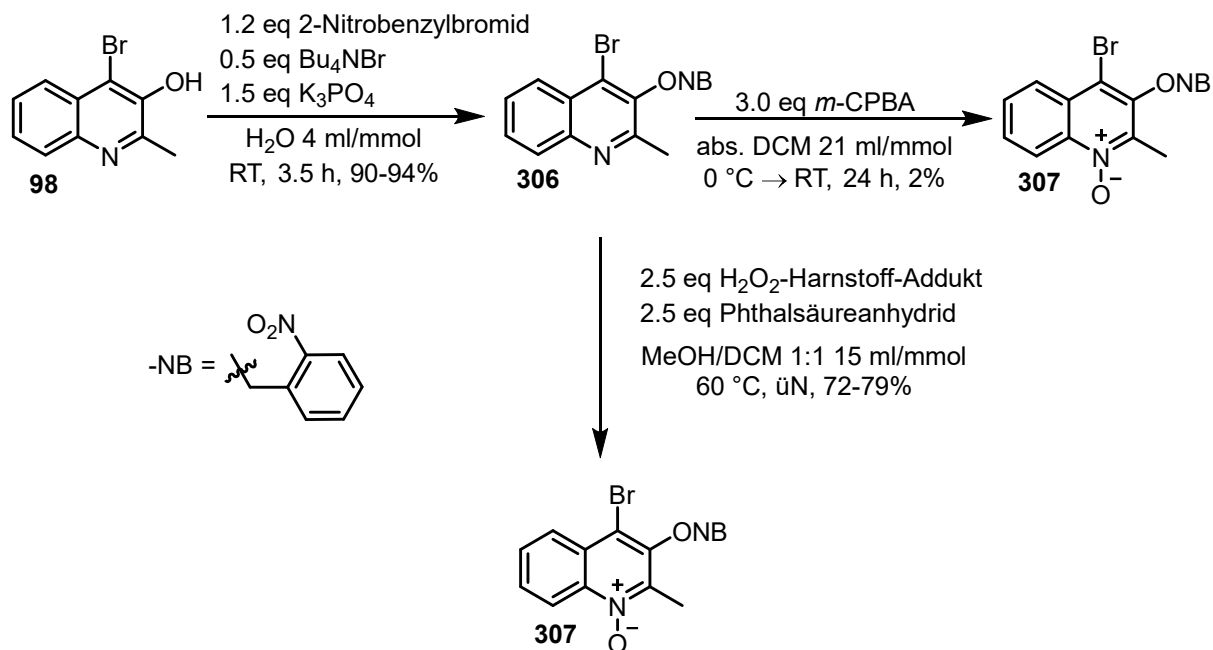


Schema 110: Abspaltungsreaktionen der Methylschutzgruppe

Da die Abspaltung der Methylgruppen keine erfolgversprechenden Ergebnisse lieferte, wurden auch keine weiteren Testreaktionen mit dieser Schutzgruppe durchgeführt. Daneben gab es bereits früher bei der Abspaltung der Ethylschutzgruppe zum einen mit den Reagenzien auf Basis von BBr₃ Probleme, da eine Doppelbindung bromiert wurde und gleichzeitig die Schutzgruppe nicht abgespalten wurde. Zum anderen wurde unter anderen Reaktionsbedingungen entweder das Edukt isoliert oder das Molekül zersetzte sich (siehe Schema 94).

4.7.3 Nitrobenzylschutzgruppe

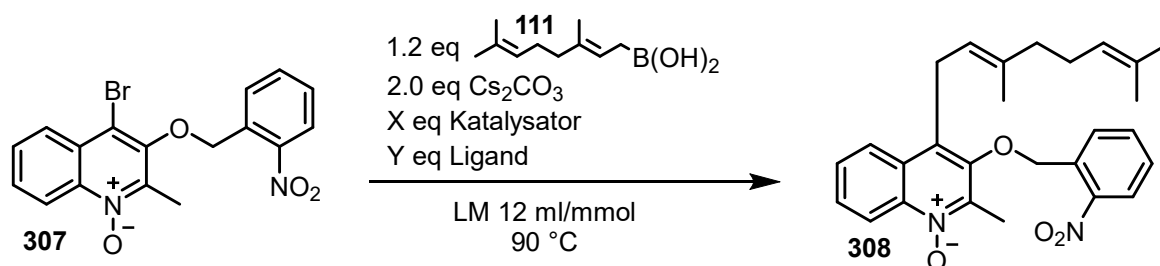
Stattdessen wurde nun die Nitrobenzylschutzgruppe eingeführt, vergleiche Kapitel 2.9. Der große Vorteil dieser Schutzgruppe ist der, dass sie laut Literatur bei Raumtemperatur unter UV-Strahlung abgespalten werden kann. Diese milden Bedingungen sollten weder zur Zersetzung des gesamten Moleküls führen, noch zur „Zerstörung“ der Doppelbindungen.



Schema 111: Einführung der *o*-Nitrobenzylschutzgruppe mit anschließender *N*-Oxidation

Wie aus dem Kapitel 4.6 bereits bekannt ist, muss die Hydroxylgruppe zuerst geschützt sein bevor eine *N*-Oxidation durchgeführt werden kann. Aus diesem Grund wurde auch bei dieser Syntheseroute im 1. Schritt die *o*-Nitrobenzylschutzgruppe nach den Reaktionsbedingungen von Yu *et al.* eingeführt (siehe Schema 111).^[169] Mit einer Ausbeute von 90-94% wurde das 4-Brom-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin (**306**) fast quantitativ gebildet. Im darauffolgenden Schritt wurde die *N*-Oxidation zunächst unter Standardbedingungen (vergleiche Kapitel 4.7.1 und 4.7.2) mit einem Überschuss an *m*-CPBA durchgeführt. Das Produkt **307** wurde mit einer Ausbeute von 2% erhalten, so dass man eher von Spuren des Produktes sprechen kann. Um bessere Ausbeuten zu erzielen wurde die 2. bereits bekannte Variante der *N*-Oxidation mit dem Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt getestet.^[150] Diese Methode lieferte das gewünschte Produkt **307** in guten Ausbeuten von 72-79%. Mit **307** wurden im nächsten Schritt Suzuki-Kupplungen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Suzuki-Kupplung



Schema 112: Suzuki-Kupplungen mit der nitrobenzylgeschützten Chinolin **307** und Geranylboronsäure (**111**)

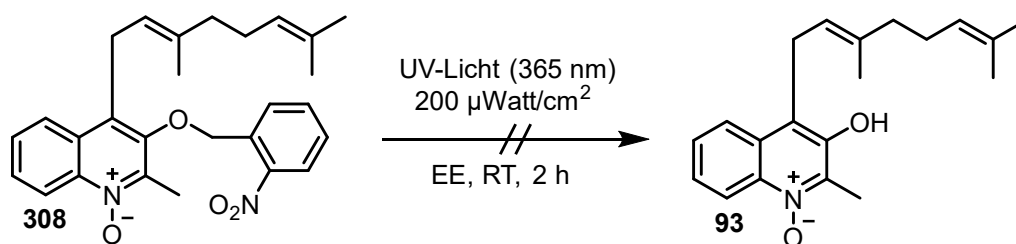
Tabelle 26: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem nitrobenzylgeschützten Chinolin **307** und Geranylboronsäure (**111**)

Eintrag	Katalysator	Ligand	LM	Zeit [h]	Ausbeute	NP
1	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	Dioxan/ H_2O 6/1	72	28%	---
2	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	DMF	48	2%	51% Edukt
3	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	DMF/ H_2O 9/1	48	15%	27% Edukt
4	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	DMF/ H_2O 7/3	48	20%	29% Edukt
5	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	Toluol	48	54%	---
6	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	Toluol/ H_2O 7/3	48	57%	---
7	0.05 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	----	DMF/ H_2O 9/1	48	39%	---

Die Ergebnisse der Suzuki-Kupplung lagen mit der besten Ausbeute von 57% deutlich niedriger als die 71%, die mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und BINAP und dem methylgeschützten Precursor **304** (siehe Tabelle 23) erzielt wurden. Da sich der Methylether nicht mehr spalten lässt und somit die Syntheseroute nicht auf die Naturstoffsynthese übertragbar ist, wären die 57% des nitrobenzylgeschützten Produktes **308** annehmbar bzw. durch Optimierungsreaktionen weiter ausbaufähig, wenn sich die Schutzgruppe wieder mit sehr guten Ausbeuten abspalten ließe.

Abspaltung

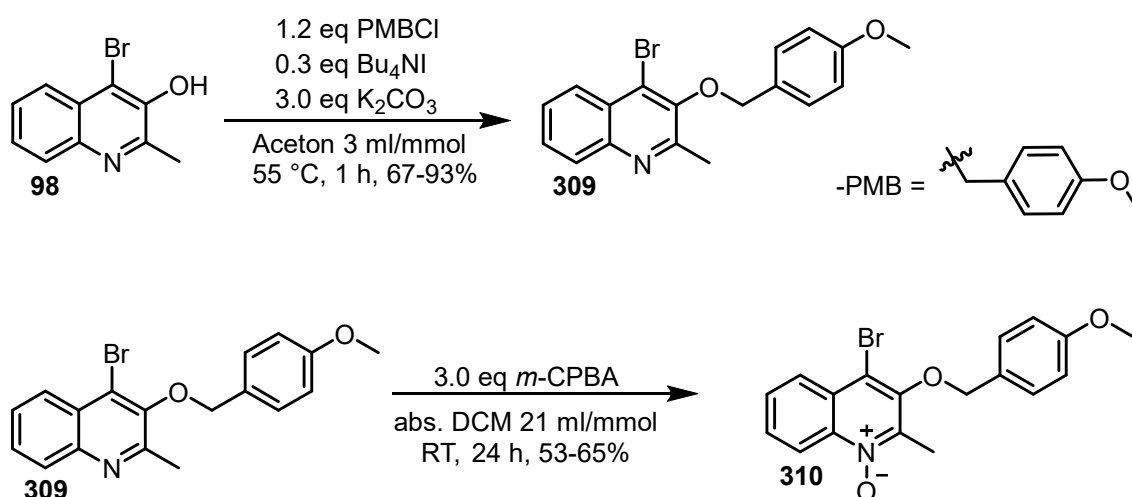
Die Wellenlänge und das Lösemittel zur Nitrobenzylabspaltung vom Chinolingerüst **308** wurden der Vorschrift von Moth-Poulsen *et al.* entnommen.^[170] Es wurde eine komplexe Produktmischung isoliert. Da diese Methode wenig Spielraum bei der Optimierung lässt und die Ausbeuten der Suzuki-Kupplung auch nur im Mittelfeld lagen, wurden dazu keine weiteren Reaktionsbedingungen untersucht.



Schema 113: Abspaltung der Nitrobenzylschutzgruppe

4.7.4 *Para*-Methoxybenzylschutzgruppe

Ausgehend vom 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) wurde die *para*-Methoxybenzylschutzgruppe nach den Reaktionsbedingungen von Bara *et al.* eingeführt^[171] und anschließend unter Standardbedingungen mit *m*-CPBA zum *N*-Oxid **310** oxidiert.



Schema 114: Synthese des 4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxids (**310**)

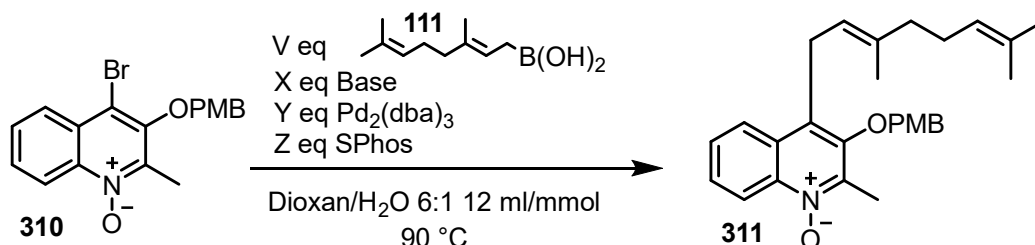
Parallel zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplungen wurden auch Versuche zur Abspaltung der Schutzgruppe durchgeführt. Der besseren Übersicht halber werden zuerst die Optimierungsreaktionen der Kupplungsreaktion und danach die der Abspaltungsreaktion aufgeführt.

Zunächst wurden die gleichen Katalysator-Ligand-Systeme getestet wie bei der Methylschutzgruppe (siehe Kapitel 4.7.2.1). Dadurch konnten die beiden Ergebnisse miteinander verglichen werden und es konnte abgeschätzt werden, ob die sterisch anspruchsvolle *para*-Methoxybenzylschutzgruppe einen negativen Einfluss auf das Ergebnis der Suzuki-Kupplungen hat.

4.7.4.1 Katalysatoren-Liganden Screening

Begonnen wurde mit dem Katalysator-Ligand System mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und SPhos.

Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos



Schema 115: Suzuki-Kupplung mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und SPhos

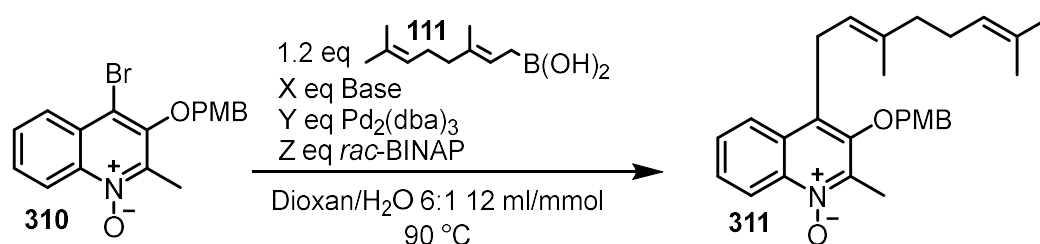
Tabelle 27: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und SPhos

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Boron-säure	Zeit [h]	Aus-beute
1	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq K_3PO_4	1.2 eq	72	0%
2	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq PMP	1.2 eq	72	0%
3	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq CsF	1.2 eq	72	16%
4	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.3 eq SPhos	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	52%
5*	0.3 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.6 eq SPhos	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	27%
6	0.1 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.2 eq SPhos	2.0 eq Cs_2CO_3	2.0 eq	48	21%
7	0.1 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.4 eq SPhos	2.0 eq Cs_2CO_3	2.0 eq	48	14%

*Nebenprodukt 13% Edukt und 27% H-substituiertes Edukt

Die beste Ausbeute mit 52% wurde auch hier (Eintrag 4 in Tabelle 27) mit Cs_2CO_3 als Base erhalten. Die Ausbeute stimmt ungefähr mit der, der Suzuki-Kupplung mit dem methylgeschützten Chinolinderivat **305** (Kapitel 4.7.2.1) überein. Dementsprechend hat die größere, sterisch anspruchsvoller *para*-Methoxybenzylschutzgruppe entgegengesetzt der Erwartungen keinen negativeren Einfluss auf die Kupplungsreaktion als die Methylschutzgruppe.

Als nächstes wurde die gleiche Palladiumquelle, aber mit BINAP als Liganden untersucht.

Katalysatorsystem Pd₂(dba)₃ mit BINAP**Schema 116:** Suzuki-Kupplungen mit Pd₂(dba)₃ und BINAP**Tabelle 28:** Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem Pd₂(dba)₃ und BINAP

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq Pd ₂ (dba) ₃	0.3 eq BINAP	2.0 eq K ₃ PO ₄	72	28%
2	0.3 eq Pd ₂ (dba) ₃	0.3 eq BINAP	2.0 eq CsF	72	0%
3	0.3 eq Pd ₂ (dba) ₃	0.3 eq BINAP	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	72	40%

Beim methylgeschützten Chinolinderivat **305** wurden mit diesem System Spitzenausbeuten von 70% erzielt (Kapitel 4.7.2.1). Unter den gleichen Bedingungen, Eintrag 3, wurden mit dem PMB-Ether lediglich eine Ausbeute von 40% erzeugt. Es sollte beachtet werden, dass es sich bei BINAP um einen zweizähligen Diphosphinligand handelt, während SPhos nur einzählige ist. Des Weiteren ist BINAP sterisch deutlich anspruchsvoller, so dass auch die Struktur des Liganden nicht komplett außer Acht gelassen werden sollte. Da dieses Ergebnis jedoch deutlich schlechter ist, wurde im nächsten Schritt die Palladiumquelle gewechselt und die beiden Liganden beibehalten.

Katalysatorsystem Pd(dba)₂ mit BINAP oder SPhos

Da bei den vorherigen Reaktionen die Base Cs₂CO₃ immer zu den besten Ergebnissen beigetragen hatte, wurde in dieser Testreihe keine andere Base verwendet.

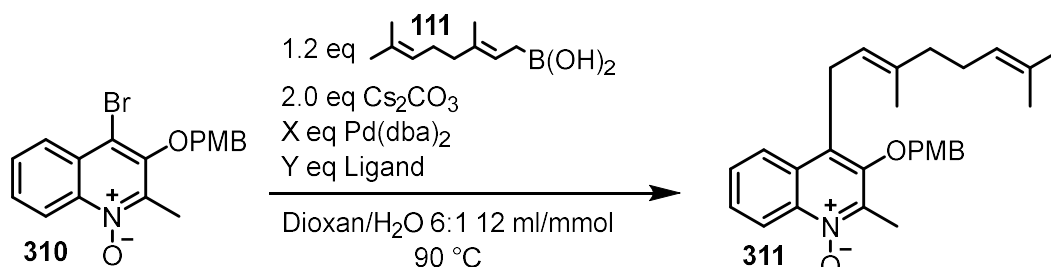
**Schema 117:** Suzuki-Kupplung mit Pd(dba)₂ und BINAP bzw. SPhos

Tabelle 29: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem Pd(dba)₂ und BINAP bzw. SPhos

Eintrag	Katalysator	Ligand	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute
1	0.3 eq Pd(dba) ₂	0.3 eq SPhos	72	32-74%
2*	0.3 eq Pd(dba) ₂	0.3 eq SPhos	24	14%
3	0.1 eq Pd(dba) ₂	0.15 eq SPhos	48	20%
4	0.05 eq Pd(dba) ₂	0.07 eq SPhos	48	44%
5	0.02 eq Pd(dba) ₂	0.03 eq SPhos	48	40%
6	0.3 eq Pd(dba) ₂	0.3 eq BINAP	72	56%

*Lösemittel DMF/H₂O 6/1

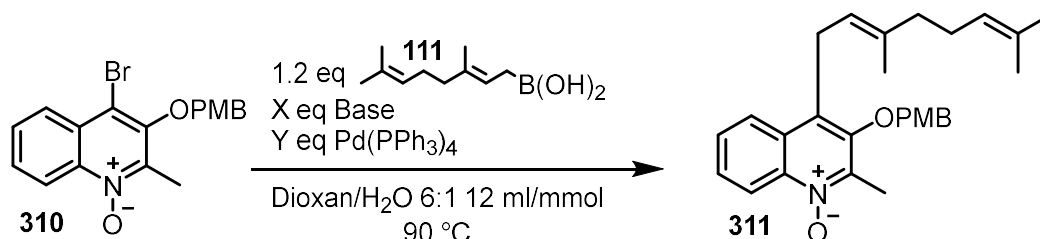
In Eintrag 1 in Tabelle 29 schwankt die Ausbeute von 32-74% sehr stark, das bedeutet die Reproduzierbarkeit der Reaktion ist eher mäßig. Daneben sind die Ausbeuten ungefähr ähnlich zu denen beim methylgeschützten Chinolinderivat **305** (Kapitel 4.7.2.1) und auch vergleichbar mit denen aus der Testserie Pd₂(dba)₃ mit SPhos bzw. BINAP. Wie bereits ausführlich in Kapitel 2.6.4 und kurz in Kapitel 4.7.2 beschrieben, sollten sich bei einem Palladium zu Liganden Verhältnis von 1:2 bei Pd(dba)₂ und Pd₂(dba)₃ die gleichen katalytisch aktiven Palladiumspezies ausbilden: Pd(0)(dba)(SPhos)₂ und Pd(0)(dba)(BINAP).^{[95],[99]} Da das Verhältnis in den vorherigen Testreihen nicht immer 1:2 war, könnten eventuell auch andere katalytisch aktive Palladiumspezies entstanden sein, allerdings sollten sich bei beiden Palladiumquellen, die identischen Spezies bilden. Da sich die Ausbeuten zwischen den Testreihen, die Pd(dba)₂ und Pd₂(dba)₃ verwenden, nicht merklich unterscheiden, wurde die vorherige Annahme als bestätigt angesehen.

Ein Tausch des Lösemittels auf eine DMF/Wasser Mischung (siehe Eintrag 2) trug nicht zur Verbesserung des Ergebnisses bei.

Da die Reproduzierbarkeit bei Eintrag 1 stark schwankt und auch die anderen Ausbeuten nur im Durchschnitt liegen, wurde als nächstes der Palladiumtetrakis(triphenylphosphine)-Katalysator verwendet.

Katalysatorsystem Pd(PPh₃)₄

Piala *et al.* hatte diese Reaktionsbedingungen verwendet, um vinylische und aromatische Boronsäuren mit einem 3,4-Dibromchinolin (**174**) umzusetzen.^[111] In leichter Abwandlung der Reaktionsbedingungen wurde getestet, ob über diese Methode auch allylische Boronsäuren an Chinolinderivate gekuppelt werden können.

**Schema 118:** Suzuki- Kupplung mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ **Tabelle 30:** Reaktionsbedingungen nach Píala *et al.*

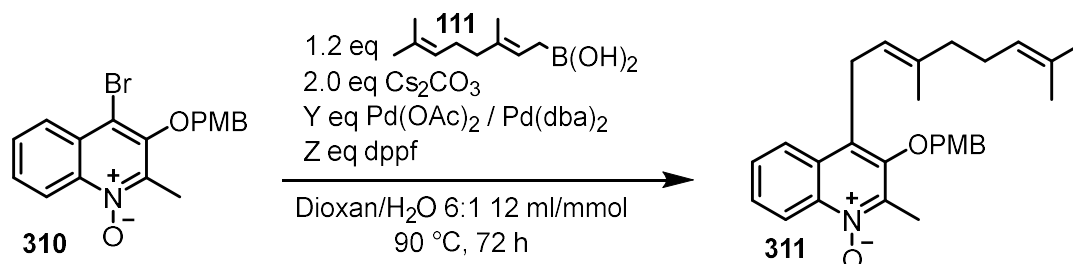
Eintrag	Katalysator	Base	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2.0 eq Cs_2CO_3	48	22%
2	0.1 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2.0 eq Cs_2CO_3	48	58%
3	0.05 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2.0 eq Cs_2CO_3	48	69%
4	0.05 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2.0 eq Cs_2CO_3	72	65%
5	0.1 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2.0 eq Na_2CO_3	96	28%
6	0.05 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2.0 eq Na_2CO_3	96	68%

Mit einer Ausbeute von knapp 70% (Eintrag 3 und 6) mit dem Palladiumtetrakis(triphenylphosphine)-Katalysator wurden hier deutlich bessere Ergebnisse erzielt, als bei dem methylgeschützten Chinolinderivat **305** (Kapitel 4.7.2.1). Werden die Einträge 2 und 3 und die Einträge 5 und 6 jeweils miteinander verglichen fällt auf, dass die Ausbeute bei Verringerung der Katalysatormenge von 10 mol% auf 5 mol% deutlich gesteigert wurde.

Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit dppf

Die Originalvorschrift von Colobert *et al.* sieht vor, dass bei dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ Cäsiumfluorid als Base verwendet wird.^[165] Allerdings hatten diese Bedingungen bei der Suzuki-Kupplung mit dem methylgeschützten Precursor **304** (siehe Eintrag 1 Tabelle 20) nicht zum gewünschten Produkt geführt. In den vorangegangenen Suzuki-Kupplungen mit dem PMB-geschützten Precursormolekül **310** wurden mit Cäsiumcarbonat als Base gute Resultate erzielt. Aus diesem Grund wurde in Tabelle 31 gleich auf die Base Cäsiumcarbonat gewechselt. In Eintrag 6 in Tabelle 31 wurde $\text{Pd}(\text{dba})_2$ anstatt des $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ verwendet, da mit dieser Palladiumquelle vorangehend ebenfalls annehmbare Ergebnisse erzielt wurden. Die Ausbeute mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppf}$ ist ca. 10% höher als mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Eintrag 3 und 6 in Tabelle 31). Dieser Unterschied ist nur marginal, so dass darauf geschlossen werden kann, dass beide Katalysator-Ligand Systeme ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ oder $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppf}$) ungefähr ähnliche Ergebnisse liefern. Das Verhältnis zwischen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppf hatte einen

viel größeren Einfluss auf die Ausbeute als die Palladiumquelle selbst. Werden die Einträge 3 bis 5 miteinander verglichen, fällt auf, dass bei einem Verhältnis von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu dppf von 1:3 kein Produkt **311** gebildet wurde, während bei einem Verhältnis von 1:1,5 die Zielsubstanz **311** in guten Ausbeuten erzielt wurde. Für die katalytisch aktive Palladiumspezies $\text{Pd}(0)(\text{dppf})$ wurde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ im Verhältnis 1:1 mit dppf umgesetzt (siehe Kapitel 2.6.4).^[106] Die optimale Konzentration des Palladiumacetats lag auch hier bei 5 mol%, denn mit der Reduzierung der Katalysatormenge von 10 mol% auf 5 mol% (Eintrag 3 und 4) ist die Ausbeute deutlich gestiegen.



Schema 119: Suzuki-Kupplungen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bzw. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und dppf

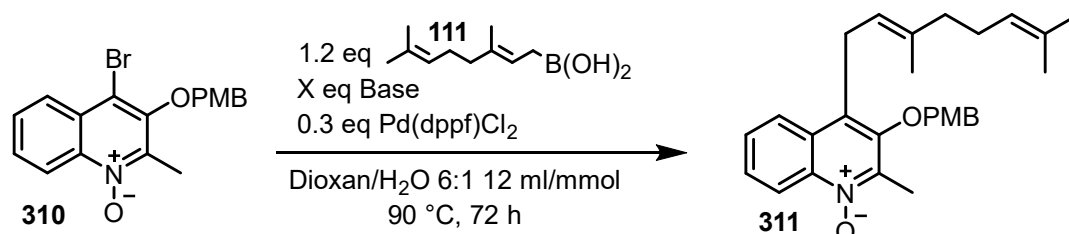
Tabelle 31: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bzw. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und dppf

Eintrag	Katalysator	Ligand	Verhältnis	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.4 eq dppf	1:1,3	72	47%
2	0.2 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.3 eq dppf	1:1,5	72	25%
3	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.15 eq dppf	1:1,5	72	49%
4	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.075 eq dppf	1:1,5	72	77%
5	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.15 eq dppf	1:3	72	0%
6	0.1 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.15 eq dppf	1:1,5	72	58%

Katalysator $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$

Auch mit dem PMB geschützten Precursor **310** wurden die Suzuki-Kupplungen unter den Bedingungen von Pinkerton *et al.* getestet.^[166] Er hatte ein 4-Brom-3-methoxy-pyridin-*N*-oxid mit einem aromatischen Boronsäureester mit $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ umgesetzt. In Eintrag 1 in Tabelle 32 wurden die Bedingungen aus der Vorschrift übernommen, lediglich das Mischungsverhältnis des Lösemittels wurde, wie bei früheren Suzuki-Kupplungen, mit Dioxan zu Wasser bei 6/1 beibehalten. Da unter diesen Bedingungen kein Produkt **311** gebildet wurde, wurde anstatt des Kaliumcarbonats Cäsiumcarbonat eingesetzt, denn diese Base hatte sich bereits in den vorangegangenen Kupplungsreaktionen als die Beste Wahl herausgestellt. Gleichzeitig wurde

auch das Lösemittelverhältnis von Dioxan zu Wasser auf 3/1 geändert, um beim Lösemittel die gleichen Bedingungen wie in der Vorschrift einhalten zu können. Mit einer Ausbeute von 11%, Eintrag 2 Tabelle 32 war die Ausbeute sehr gering, so dass mit diesem Katalysator keine weiteren Optimierungsreaktionen stattfanden.



Schema 120: Suzuki-Kupplung mit Pd(dppf)Cl₂

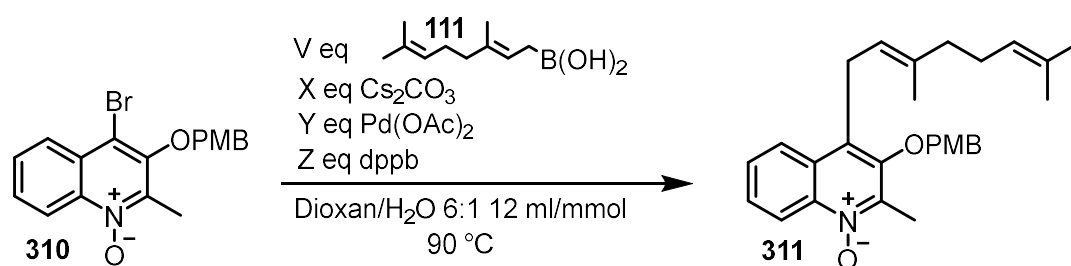
Tabelle 32: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysator Pd(dppf)Cl₂

Eintrag	Katalysator	Base	Ausbeute
1	0.3 eq Pd(dppf)Cl ₂	4.0 eq K ₂ CO ₃	0%
2*	0.3 eq Pd(dppf)Cl ₂	4.0 eq Cs ₂ CO ₃	11%

*Lösemittel Dioxan/H₂O 3/1 12 ml/mmol

Katalysatorsystem Pd(OAc)₂ mit dppb

Bisher wurden bereits Ausbeuten von 60 bis 70% bei der Suzuki-Kupplung mit dem PMB geschützten Precursor **310** erzielt. Diese Ausbeuten sind für eine Suzuki-Kupplung, die zum einen aus einer sterisch sehr anspruchsvoll Halogenkomponente besteht und zum anderen aus einer allylische Boronsäure sehr gut. Trotzdem sollte im nächsten Teil das Katalysator-Ligand System aus Pd(OAc)₂ und dem phosphonhaltigen Liganden 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (dppb) getestet werden. Dieser Ligand ist im Gegensatz zu BINAP und SPhos ein linearer zweizähniger Phosphinligand. Dadurch, dass die beiden Phosphoratome durch die Butylkette miteinander verbunden sind, ist dieser Ligand deutlich flexibler als BINAP und SPhos. In der Literatur sind keine katalytisch aktiven Palladiumkomplexe aus Pd(OAc)₂ und dppb bekannt, sondern nur mit Pd(OAc)₂ und dppp. In dppp sind die Phosphoratome über eine Prenylkette miteinander verbunden. Durch die höhere Flexibilität soll die Bildung des Palladiumkomplexes, d.h. der Schritt der oxidativen Addition und die Transmetallierung im Katalysezyklus erleichtert werden.

**Schema 121:** Suzuki-Kupplung mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppb**Tabelle 33:** Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplungen mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppb bezüglich der Optimierung der $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ Äquivalente

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Boron-säure	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.3 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.3 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	60%
2	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	48	71-85%
3	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	62 %
4	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	2.0 eq	48	44-49%
5	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	24	32-90%
6	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	48	49%
7	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	3.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	48	70%
8	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	3.0 eq Cs_2CO_3	2.0 eq	48	40%
9	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	1.5 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	48	25%
10	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.05 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	24	64%
11	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.05 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	53%
12	0.02 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.02 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	24	37-67%

In Tabelle 33 wurden Testreaktionen durchgeführt, um die optimale Menge an Äquivalenten an Palladiumacetat herauszufinden. Das Verhältnis von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zum Liganden, dppb, betrug dabei immer 1:1. Da in der Vergangenheit oftmals die besten Ausbeuten mit der Base Cäsiumcarbonat erzielt wurden, wurde in dieser Testreihe nur Cäsiumcarbonat in veränderten Äquivalenten verwendet. Außerdem variierte die Reaktionsdauer von 24 bis 72 Stunden. Wie an Hand der Einträge 2 und 12 zu erkennen ist, sind nicht alle Reaktionen im gleichen Maße reproduzierbar. Unter den Reaktionsbedingungen der Einträge 2 und 7 wurden Ausbeuten von >70% erzielt. Die beiden Einträge unterscheiden sich lediglich in der Menge an Cäsiumcarbonat, bei Eintrag 2 wurden zwei Äquivalente zugeben und bei Eintrag 7 drei Äquivalente. Da in der Literatur in den meisten gängigen Vorschriften zwei Äquivalente an Base verwendet wurden, wurden für weitere Testreaktionen die Bedingungen aus Eintrag 2 übernommen.

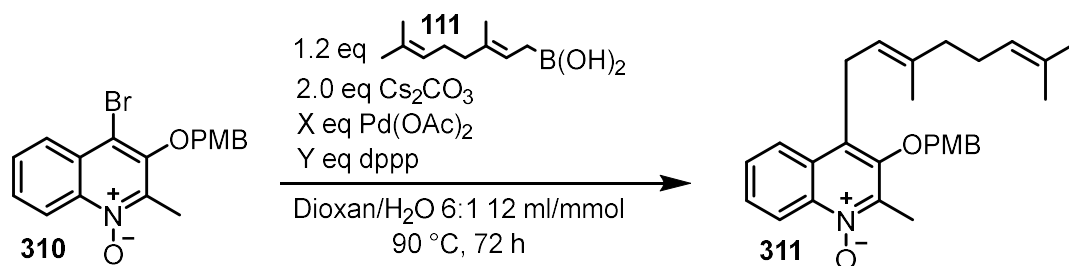
Nachdem in Tabelle 33 die optimale Palladiumacetatmenge mit 10 mol% festgelegt wurde, wurden in Tabelle 34 unter den optimalen Reaktionsbedingungen von oben, nun weitere Basen getestet. Lediglich der Versuch mit Natriumcarbonat erzielte, eine ähnliche Ausbeute, wie der mit Cäsiumcarbonat. Da der Ausbeutenunterschied jedoch mit 3% so marginal war, wurden alle zukünftigen Testreaktionen weiterhin mit Cäsiumcarbonat durchgeführt.

Tabelle 34: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppb bezüglich der Basenoptimierung

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Boronsäure	Zeit [h]	Ausbeute
1	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs_2CO_3	1.2 eq	72	62%
2	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq Na_2CO_3	1.2 eq	72	65%
3	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq NaOAc	1.2 eq	72	28%
4	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.1 eq dppb	2.0 eq DMP	1.2 eq	72	0%

Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp)

Da mit dem Katalysator-Ligand System $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppb}$ Ausbeuten von bis zu 90% erzielt wurden, war die nächste Überlegung zu testen, ob es einen Einfluss hat, wenn die Kohlenstoffketten zwischen den beiden Phosphoratomen um ein Kohlenstoffatom verkürzt wurde, so dass sie anstatt über eine Butyl- nun nur noch über eine Propylkette miteinander verbunden sind. Dppp koordiniert als zweizähniger Ligand mit beiden Phosphoratom an das Palladium und bildet in der katalytisch aktiven Palladium(0)spezies einen Sechsrings aus. Laut Literatur bildet sich der aktive Palladium(0)komplex nur dann aus, wenn das Verhältnis von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu dppp 1:2 beträgt. Bei einem 1:1 Verhältnis sollte sich keine aktive Palladium(0)spezies ausbilden.^[101] Die in Tabelle 35 aufgeführten Suzuki-Kupplungen liefen alle mit einem Verhältnis von $\text{Pd}(\text{OAc})_2:\text{dppp}$ mit 1:1,3 ab. Da alle Reaktionen mit mittleren Ausbeuten zur Produktbildung beigetragen haben, ist unklar wie und welche katalytisch aktive Palladium(0)spezies sich im Reaktionsverlauf gebildet hatte. Chelatkomplexe, die Fünf- oder Sechsringe enthalten sind besonders stabil.



Schema 122: Suzuki-Kupplung mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppp

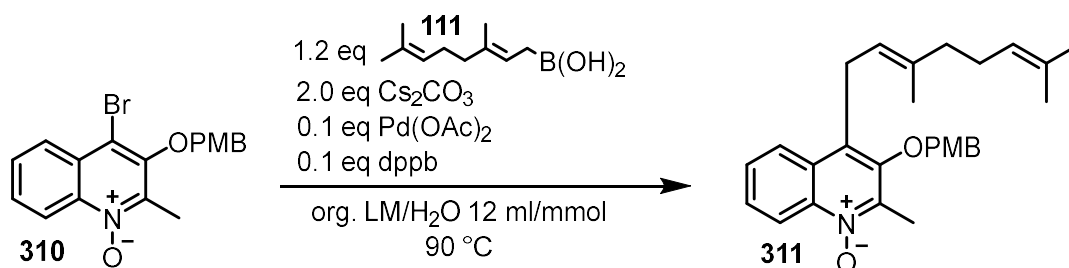
Bei den Ergebnissen der Suzuki-Kupplung aus Tabelle 35 liegen die Ausbeuten alle unter 60%. Werden diese mit den entsprechenden Ergebnissen des Liganden dppb verglichen (siehe Tabelle 33) wurde festgestellt, dass hier alle Ergebnisse schlechter ausgefallen waren. Aus diesem Grund wurden mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppp keine weiteren Versuche durchgeführt.

Tabelle 35: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppp

Eintrag	Katalysator	Ligand	Ausbeute	Nebenprodukt
1	0.3 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.4 eq dppp	51%	---
2	0.1 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.13 eq dppp	58%	48% H-subst. Edukt
3	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.065 eq dppp	42%	---

4.7.4.2 Lösemittelscreening

Für das Lösemittelscreening wurden die Reaktionsbedingungen ausgewählt, die bei der Suzuki-Kupplung die besten Ausbeuten erzielt hatten, das waren die aus Eintrag 2 in Tabelle 33, mit einer Ausbeute zwischen 71-90%, dem $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppb}$ System in einer Dioxan/Wasser Mischung. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurden das Verhältnis von Dioxan zu Wasser verändert und es wurden andere organische Lösemittel/Wasser Mischungen eingesetzt, um zu überprüfen, welche Einflüsse polare und unpolare Lösemittel auf die Suzuki-Kupplung haben und ob die Ausbeute weiter gesteigert werden kann. Für die Suzuki-Kupplungen wurden 0.1 eq Palladiumacetat, 0.1 eq 1,4 Bis(dipheynylphosphin)butan, 1.2 eq Geranylboronsäure (**111**) und 2.0 eq Cäsiumcarbonat in dem jeweiligen Lösemittel bei 90 °C für 24-72 Stunden umgesetzt (siehe Tabelle 36).



Schema 123: Suzuki-Kupplung mit unterschiedlichen organischen Lösemitteln

Tabelle 36: Lösemittelscreening der Suzuki-Kupplung

Eintrag	LM	Zeit [h]	Ausbeute	Nebenprodukte
1	100% Dioxan	48	51%	---
2	Dioxan/H ₂ O 6/1	24	71-90%	---
3	Dioxan/H ₂ O 7/3	48	39-78%	6% H-subst. Edukt
4	Dioxan/H ₂ O 4/6	48	61%	---
5	100% H ₂ O	48	60%	---
6	100% DMF	72	2%	55% Edukt
7	DMF/H ₂ O 9/1	72	11%	34% Edukt
8	DMF/H ₂ O 6/1	72	14%	54% Edukt
9	DMF/H ₂ O 7/3	72	4%	2% Edukt
10	100% Toluol	72	68%	---
11	Toluol/H ₂ O 9/1	72	47%	19% Edukt
12	Toluol/H ₂ O 6/1	72	68%	10% Edukt
13	Toluol/H ₂ O 7/3	72	81%	13% Edukt
14	Toluol/H ₂ O 4/6	72	46%	25% Edukt

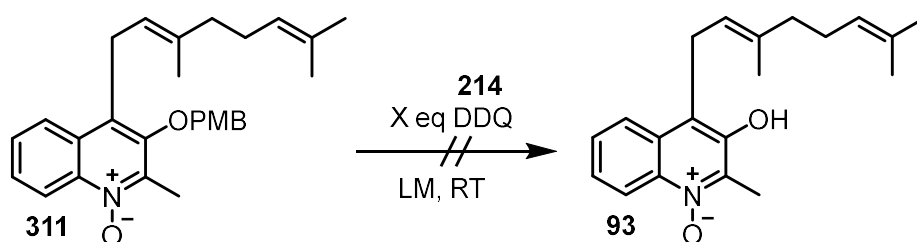
Die ersten Suzuki-Kupplungen wurden in einer Dioxan/Wasser Mischung durchgeführt. Da das 4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) schwer löslich ist und auf Grund des *N*-Oxides auch eher polar ist, wurden zunächst verschiedene Mischungsverhältnisse zwischen Dioxan und Wasser getestet. Dabei zeigt sich, dass mit einer Dioxan/Wasser Mischung im Verhältnis 6/1 bzw. 7/3, mit Ausbeuten von 71-90%, die besten Ergebnisse erzielt wurden. Wurde der Wasseranteil erhöht, sinkt die Ausbeute leicht, wobei sie mit 60% in einer 100% wässrigen Lösung immer noch im Rahmen lag. Auf Grund der schlechten Löslichkeit des 4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxids (**310**) wurden auch verschiedene DMF/Wasser Mischungen getestet. Die Ausbeuten der Suzuki-Kupplung kamen nicht über 14%, so dass DMF nicht mehr als Lösemittel eingesetzt wurde. In der Literatur war Toluol auch ein häufig gebrauchtes Lösemittel für Suzuki-Kupplungen. Das Edukt **310** löste sich erstaunlich gut darin, so dass es nicht wie erwartet zu Löslichkeitsproblemen kam. Reines Toluol bzw. die Toluol/Wasser Mischung im Verhältnis 6/1 lieferten mit jeweils einer Ausbeute von 68% gute Resultate. Das Mischungsverhältnis 7/3 lieferte mit 81% das beste Ergebnis und ist somit, mit dem der Dioxan/Wasser Mischung im Verhältnis 6/1 gleichzustellen.

4.7.4.3 Abspaltung der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe

Mit den guten Ergebnissen der Suzuki-Kupplung wurde im nächsten Part die *para*-Methoxybenzylschutzgruppe abgespalten.

Abspaltung mit DDQ

Die bekannteste Art, *para*-Methoxybenzylschutzgruppen abzuspalten, ist die Variante mit DDQ. Oikawa *et al.* hatte in seiner Vorschrift gezeigt, dass die Abspaltung der PMB Schutzgruppe auch unter Erhalt von Doppelbindungen möglich ist. Außerdem haben die eingesetzte Menge an DDQ, sowie das Lösemittel bzw. die Lösemittelmischung einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionszeit. Ein 10%iger Überschuss an DDQ führte zu einer erheblichen Reduzierung der Reaktionszeit.^[172] Die Versuche der Einträge 1 bis 5 in Tabelle 37 wurden nach der Vorschrift von Oikawa *et al.* durchgeführt. Die Reaktionsdauer betrug je nach Molekül im Fremdpaper zwischen 15 min und 7 h, d.h. bei einer Reaktionsdauer über Nacht bzw. übers Wochenende sollte sich laut Vorschrift das Produkt **93** gebildet haben. Da sich das Edukt **311** nur schlecht in Dichlormethan gelöst hatte, wurde dies als Grund für das Ausbleiben der Reaktion angenommen, allerdings wurde auch in reinem Methanol keine Produktbildung beobachtet. Auch eine Erhöhung des DDQ-Anteils auf 2,5 Äquivalente brachte keinen Erfolg.^[173]



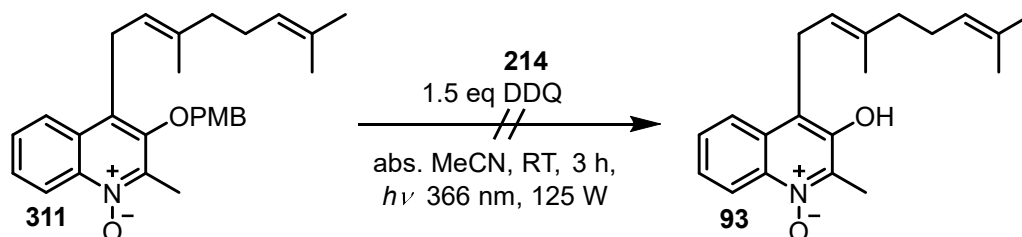
Schema 124: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit DDQ

Tabelle 37: Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ

Eintrag	Reagenz	LM	Zeit	Ausbeute	Nebenprodukt
1	1.1 eq DDQ	MeOH	üN	0%	---
2	1.1 eq DDQ	DCM/MeOH 4/1	üN	0%	44% Edukt
3	1.1 eq DDQ	DCM/H ₂ O 18/1	üN	0%	---
4	1.1 eq DDQ	THF/H ₂ O 10/1	üWe	0%	100% Edukt
5	1.1 eq DDQ	DCM/MeOH 9/1	üWe	0%	75% Edukt
6	2.5 eq DDQ	DCM/H ₂ O 18/1	üWe	Spuren	80%Edukt

Die Kombination aus Bestrahlung mit UV-Licht und der Verwendung von DDQ als Elektronenakzeptor führte zu einer neuen Methode der Abspaltung von *p*-Methoxybenzylschutzgruppen.

Toshima *et al.* ist es gelungen die obige Methode zu entwickeln mit der es nun möglich ist PMB Schutzgruppen mit DDQ in Acetonitril und UV-Bestrahlung unter wasserfreien Bedingungen abzuspalten.^[174] Allerdings führte auch diese Methode nicht zum gewünschten Produkt **93**. Es wurde kein Edukt und auch kein Nebenprodukt isoliert.



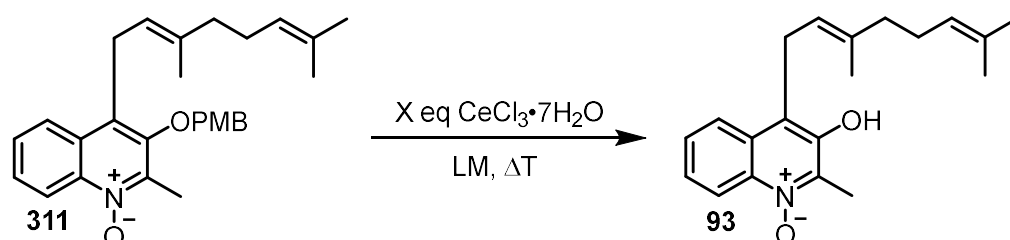
Schema 125: Abspaltung der PMB Schutzgruppe nach Toshima *et al.*

Die bisherigen Versuche, den PMB-Ether mit DDQ zu spalten gelangen nicht. Oikawa und Yonemitsu hatten in ihren Veröffentlichungen zur DDQ Spaltung von Methoxybenzylethern gezeigt, dass die DMPM-Ether (3,4-Dimethoxybenzylether) gegenüber DDQ eine etwas höhere Reaktivität besitzen als PMB-Ether, da 1,2-Dimethoxybenzol mit $E_{1/2} = 1,45$ V ein niedrigeres Oxidationspotential als Anisol mit $E_{1/2} = 1,78$ V besitzt und das 1,2-Dimethoxybenzol somit elektronenschiebender ist als Anisol. Die Abspaltungsreaktion startet durch die anfängliche Bildung des Charge Transfer Komplexes zwischen dem aromatischen Ringsystem, das als Elektronendonor fungiert und dem Elektronenakzeptor DDQ. Da 1,2-Dimethoxybenzol ein niedrigeres Oxidationspotential als Anisol aufweist, ist die Bildung seiner Charge Transfer Komplexe erleichtert und DMPM-Ether können besser abgespalten werden.^{[125],[172],[175]} Da DMPM-Ether sterisch mit den 2 Methoxygruppen etwas sperriger sind als PMB-Ether, wurden sie trotz ihrer besseren Reaktivität gegenüber DDQ nicht als mögliche Schutzgruppe untersucht. In der Literatur sind bisher keine aromatischen stickstoffhaltigen Ringsysteme bekannt, die als Elektronendonor fungieren und für den Spezialfall eines *N*-Oxides sind auch keine Literaturstellen bekannt. Da bei allen Abspaltungsreaktionen noch nicht einmal Spuren von Produkt gefunden wurden, könnte eventuell der Heterocyclus das Oxidationspotential des PMB-Ethers und somit seine elektronenschiebenden Eigenschaften so stark beeinflussen, dass es nicht mehr zur Ausbildung eines Charge Transfer Komplexes mit dem DDQ kam. Oft wurde in den Artikeln auch beschrieben, dass sich die Farbe vor und nach der Reaktion auf Grund der Charge Transfer Komplexe verändert hatte. Diese Beobachtung wurde bei den Reaktionen in Tabelle 37 nicht gemacht.

Da die Abspaltung mit DDQ bisher nicht zum gewünschten Produkt **93** geführt hatte, wurden in der nächsten Versuchsreihe Experimente durchgeführt, um die PMB Schutzgruppe mit Cersalzen abzuspalten.

Abspaltung mit Cersalzen

Cersalze sind nach DDQ ebenfalls eine weit verbreitete Methode zur Spaltung von PMB-Ethern.



Schema 126: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit Cersalzen

Die Arbeitsgruppe von De Nino *et al.* hatte zur Spaltung von PMB-Ethern die obige Methode mit Certrichlorid entwickelt.^[128] Laut Vorschrift sollte die Abspaltung nach einer Stunde mit guten Ausbeuten beendet sein. Wie Eintrag 7 aus Tabelle 38 zu entnehmen ist, fand die Reaktion statt, mit einer Ausbeute von 17% ist die Reaktion nach einer Stunde allerdings noch nicht vollständig abgelaufen. In den Einträgen 3 bis 6 wurde das Optimum der Reaktionsdauer untersucht. Es liegt bei vier Stunden mit einer Ausbeute um die 50%. Wurde die Reaktion länger als vier Stunden erhitzt beginnt die Zersetzung des bereits gebildeten Produkts **93**. Da eine Ausbeute von 50% für eine Entschützungsreaktion ein eher schlechtes Ergebnis darstellt, wurde versucht, die Temperatur zu verringern und dafür die Reaktionsdauer zu verlängern, um auf diesem Weg die Ausbeute zu erhöhen. Werden dazu die Einträge 1 und 2 in Tabelle 38 betrachtet ist zu erkennen, dass Temperaturen von 25 bis 70 °C trotz einer Reaktionszeit von teilweise 15 Stunden nicht zur Produktbildung führten. Bei Eintrag 2 wurde die Reaktionsmischung zunächst über Nacht bei 50 °C erwärmt, über eine DC-Kontrolle wurde festgestellt, dass es bei 50°C zu keinem Umsatz kam. Aus diesem Grund wurde dieselbe Reaktionsmischung anschließend für 4 h bei 70 °C erhitzt.

Da sich das Certrichlorid in Acetonitril nicht vollständig aufgelöst hatte, wurde getestet, ob ein Lösemittelwechsel von Acetonitril auf Isopropanol zu der gewünschten Ausbeutenerhöhung führte. Werden die Ausbeuten von Eintrag 8 und 9 mit denen der Reaktionen mit Acetonitril verglichen, ist keine merkliche Ausbeutensteigerung zu erkennen, so dass davon ausgegangen wurde, dass das Lösemittel die Reaktion kaum beeinflusst. Bei Eintrag 9 wurde das $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in vier Portionen im Abstand von je 30 min zugegeben, um zu überprüfen, ob eine sukzessive Zugabe sich positiv auf den Reaktionsverlauf auswirkt. Dies war jedoch nicht der Fall.

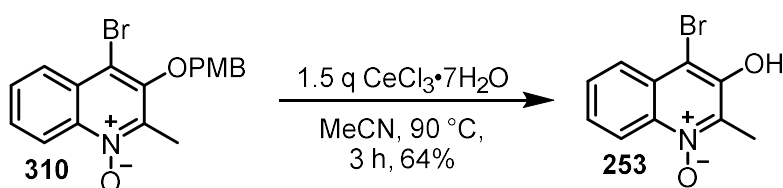
Tabelle 38: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit Cersalzen

Eintrag	Reagenz	LM	Temperatur	Zeit [h]	Ausbeute	NP
1	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	rt	üN	0% (DC)	---
2	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	50 °C / 70 °C	üN / 4	0%	70% Edukt
3	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	90 °C	üN	0%	---
4	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	90 °C	6	27%	---
5	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	90 °C	5	0%	---
6	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	90 °C	4	47-56%	10-15% Edukt
7	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	CH ₃ CN	90 °C	1	17%	---
8	1.5 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	IPA	90 °C	3	40%	---
9*	2.0 eq CeCl ₃ •7H ₂ O	IPA	90 °C	4	56%	---

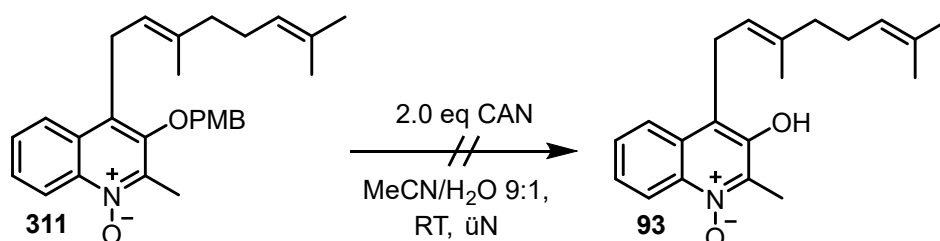
*Zugabe des CeCl₃•7H₂O in Portionen nach jeweils 30 min.

Zusammenfassend wurde bisher mit einer Reaktionsdauer von vier Stunden unter Rückfluss in Acetonitril mit einer Ausbeute um die 50% das beste Ergebnis der Abspaltung des PMB-Ethers erzielt.

Um zu überprüfen, ob die Geranylseitenkette oder das *N*-Oxid für die bescheidenen Ausbeuten bei der Entschützungsreaktion verantwortlich waren, wurde das 4-Brom-3-((*p*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) unter den optimalen Reaktionsbedingungen aus Eintrag 6 aus Tabelle 38 umgesetzt.

**Schema 127:** Spaltung des PMB-Ethers am 4-Brom-3-((*p*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**)

Die Ausbeute lag mit 64% etwas höher als bei der Reaktion mit dem 4-Geranyl-3-((*p*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**). Üblicherweise laufen Entschützungsreaktionen mit Ausbeuten > 90% ab, somit scheint das Chinolin-*N*-oxid die Reaktion in gewisser Weise zu beeinflussen.

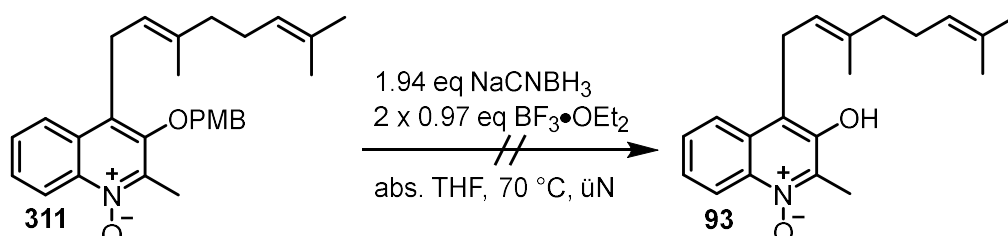


Schema 128: Abspaltung des PMB-Ethers mittels Ammoniumcer(IV)nitrat

Außer mit Certrichlorid ist es auch möglich, PMB-Ether mit Ammoniumcer(IV)nitrat (CAN) zu spalten. Samuelsson *et al.* war es gelungen, mit CAN die PMB-Ether an Zuckerbausteinen abzuspalten.^[176] Mit dieser Methode ist es möglich, zwischen der *para*-Methoxybenzyl- und der Benzylschutzgruppe selektiv nur den PMB-Ether zu spalten. Diese Vorschrift wurde auf das Chinolin **311** übertragen, allerdings wurde kein Produkt **93** erhalten.

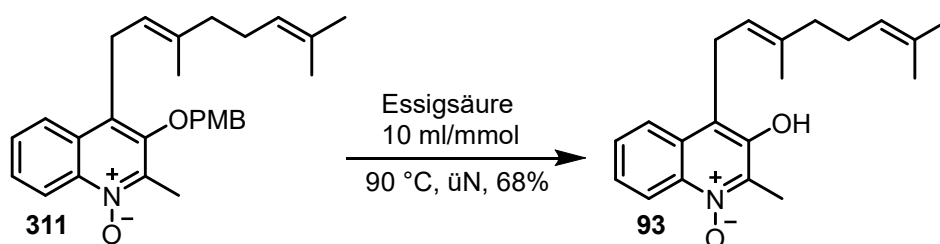
Abspaltung nach anderen Methoden

Neben diesen zwei bekanntesten Methoden gibt es noch weitere, um PMB-Ether zu spalten. Eine davon ist die reduktive Abspaltung mittels Bortrifluoriddiethyletherat und Natriumcyano-borhydrid nach Srikrishna *et al.*^[177] Das Bortrifluoriddiethyletherat wurde in zwei Portionen zugeben, die erste direkt nach Reaktionsbeginn und die zweite drei Stunden später. Die Reaktion führte nicht zum gewünschten Produkt **93**, es wurden lediglich 52% Edukt reisoliert.



Schema 129: Abspaltung des PMB-Ethers nach Srikrishna *et al.*

Außerdem kann der PMB-Ether auch mit Hilfe von Essigsäure gespalten werden. Mit der Methode von Wallace *et al.* konnten der PMB-Ether an aromatischen Substraten mit Ausbeuten um 90% abgespalten werden.^[178] Die Übertragung auf ein komplexeres Molekül wie Verbindung **311** führte dazu, dass die Ausbeute deutlich geringer ausfiel und das Produkt **93** nicht vollständig aufgereinigt werden konnte.

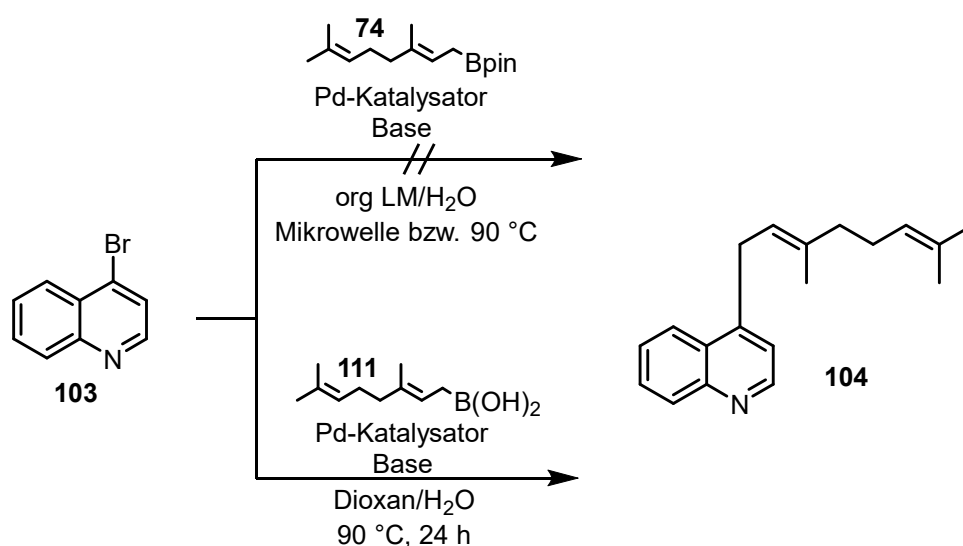


Schema 130: Abspaltung des PMB-Ethers mit Essigsäure

Zusammenfassend gilt, dass die PMB Schutzgruppe bei den Entschützungsreaktionen von **311** zum einen mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ mit einer Ausbeute von ca. 50% abgespalten wurde und zum anderen mit Essigsäure eine Ausbeute von 68% erzielte, das Produkt hier jedoch nicht komplett aufgereinigt werden konnte. Bisher waren dies die besten Ausbeuten, die für die Entschützung erzielt wurden.

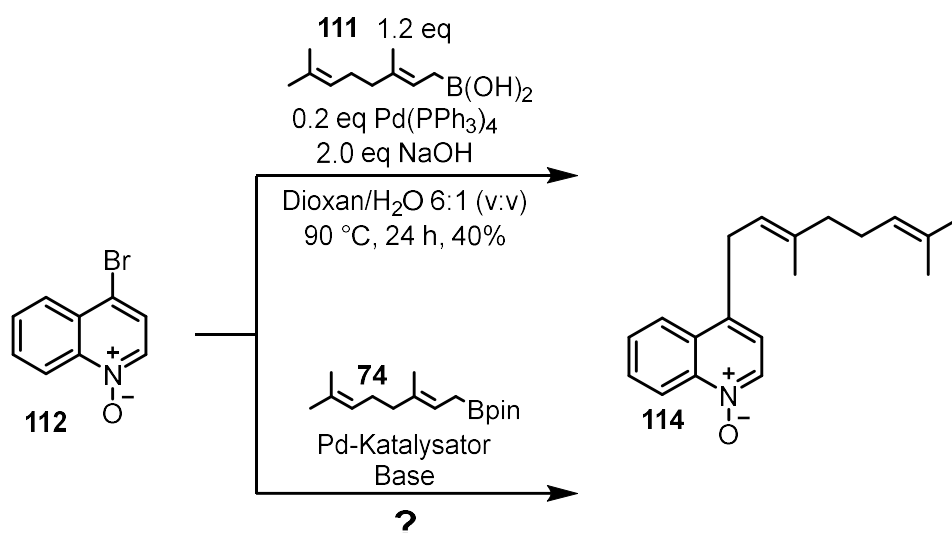
4.7.5 Suzuki-Kupplungen mit dem Geranylboronsäurepinakolester

In meiner Masterarbeit wurden die ersten Reaktionen zur Aurachin B (**17**) Synthese untersucht, die die Grundlage für diese Dissertation bildeten.^[64] Wie in Schema 131 zu erkennen ist, lieferte die Suzuki-Kupplung mit dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**) nicht das gewünschte Kupplungsprodukt **104**, während mit der Geranylboronsäure (**111**) das Produkt **104** synthetisiert werden konnte. Da die Syntheseroute mit der Boronsäure zielführend war, wurde bei allen weiteren Suzuki-Kupplungen die Boronsäure verwendet.



Schema 131: Suzuki-Kupplungen des 4-Bromchinolins (**103**) mit dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**) und der Geranylboronsäure (**111**)

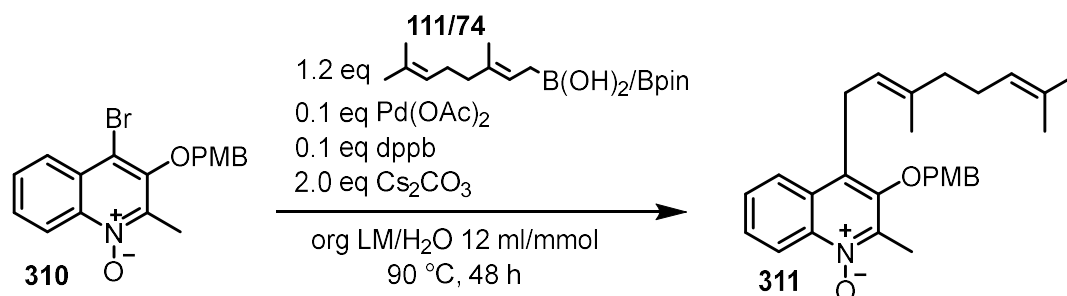
Im nächsten Schritt wurde damals das *N*-Oxid eingeführt und mit dem 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) wurden wiederum Test-Suzuki-Kupplungen durchgeführt, allerdings nur mit der Geranylboronsäure (**111**), da nur die wie in Schema 131 zu erkennen ist, bei den dazugehörigen Versuchen in meiner Masterarbeit das gewünschte Produkt **104** lieferte.



Schema 132: Suzuki-Kupplungen mit dem 4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) und der Geranylboronsäure (**111**)

Wie dem Schema 132 zu entnehmen ist, lieferte die Suzuki-Kupplung mit der Geranylboronsäure (**111**) das entsprechende Produkt **114**. Bisher wurden keine vergleichbaren Reaktionen mit dem Boronsäurepinakolester durchgeführt.

Um zu beurteilen, wie der Boronsäurepinakolester bzw. die Boronsäure das Resultat der Suzuki-Kupplungen beeinflussen, wurden die Reaktionsbedingungen, die bei der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe bzw. bei der Methylschutzgruppe die jeweils zwei besten Ausbeuten erzielten, nun auf den Geranylboronsäurepinakolester (**74**) übertragen.

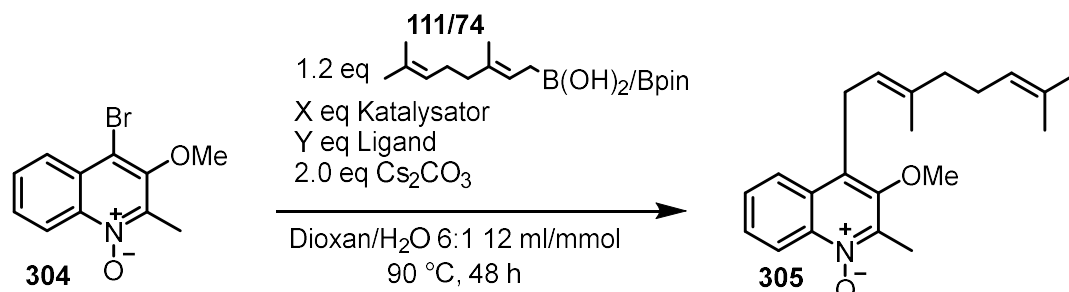


Schema 133: Suzuki-Kupplungen mit der PMB Schutzgruppe und Geranylboronsäure (**111**) bzw. -boronsäurepinakolester (**74**)

Tabelle 39: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit der PMB Schutzgruppe und dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**)

Eintrag	Lösemittel	Ausbeute: Geranylboronsäure	Ausbeute: Geranylboronsäure- pinakolester
1	Dioxan/H ₂ O 6/1	71-90%	61%
2	Toluol/H ₂ O 7/3	81%	57%

Die Suzuki-Kupplungen mit der Geranylboronsäure (**111**) hatten durchschnittlich etwas höhere Ausbeuten, als die mit dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**). Im Gegensatz zum methylgeschützten Chinolin **304** (siehe Tabelle 40) wurde in dieser Testreihe lediglich das Lösemittel variiert und nicht das Katalysator-Ligand System.



Schema 134: Suzuki-Kupplungen mit der Methylschutzgruppe und Geranylboronsäure (**111**) bzw. -boronsäurepinakolester (**74**)

Tabelle 40: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit der Methylschutzgruppe und dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**)

Eintrag	Katalysator	Ligand	Ausbeute: Boronsäure	Ausbeute: Boronsäurepinakolester
1	0.3 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.3 eq SPhos	32-74%	70%
2	0.05 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	---	69%	79%

Bei den Suzuki-Kupplungen mit dem methylgeschützten Chinolinderivat **304** waren die Ausbeuten mit dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**) etwas höher als die mit der Geranylboronsäure (**111**). Allerdings unterschieden sich die Ausbeuten nur marginal.

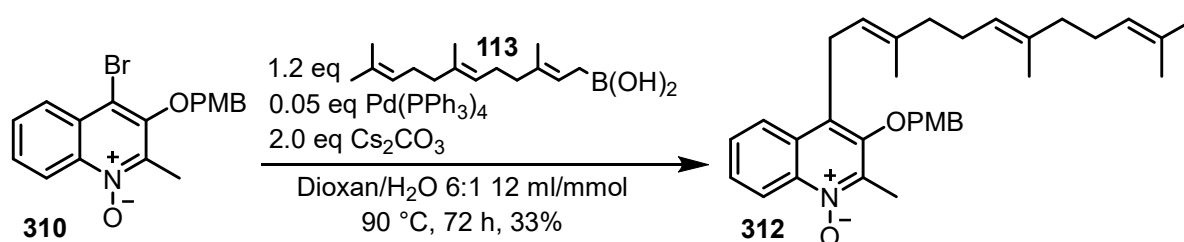
Zusammenfassend wird festgehalten, dass sowohl mit der Geranylboronsäure (**111**) als auch mit dem Geranylboronsäurepinakolester (**74**) die Produkte **311** und **305** in den jeweiligen Suzuki-Kupplungen hergestellt werden konnten und sich die Ausbeuten zwischen den Reaktionen mit dem Pinakolboronsäureester **74** und der Boronsäure **111** nur marginal unterschieden. Im Allgemeinen lagen die Ausbeuten in einem mittleren bis guten Bereich. Laut Literatur ist bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt, ob im Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung im Schritt der Transmetallierung der Boronsäureester beteiligt ist, oder ob dieser durch Hydrolyse in die entsprechende Boronsäure umgewandelt wird (vgl. Kapitel 2.6.2.2).

4.8 Übertragung der bisherigen Ergebnisse auf die Aurachin B Synthese

Wie geplant wurden die in den vorherigen Kapiteln optimierten Reaktionsbedingungen nun auf die Aurachin B Synthese übertragen. Da bei der PMB Schutzgruppe die Boronsäure gegenüber dem Boronsäurepinakolester die etwas besseren Ausbeuten in der Kupplungsreaktion erzielte, wird weiterhin mit der Boronsäure gearbeitet. Meist variierte die Katalysatormenge bei den früheren Testreaktionen zwischen 2 bis 30 mol%, wobei die besten Ergebnisse mit 5 bzw. 10 mol% Katalysator erzielt wurden.

Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Mit den Reaktionsbedingungen, die an die von Piali *et al.* angelehnt sind, wurden mit Geranylboronsäure (**111**) und PMB-Ether **310** Ausbeuten von ca. 70% erzielt. Bei der Übertragung dieser Reaktionsbedingungen (Eintrag 3 Tabelle 30) auf die Naturstoffsynthese kam es zu einem Ausbeuteneinbruch um ca. die Hälfte.

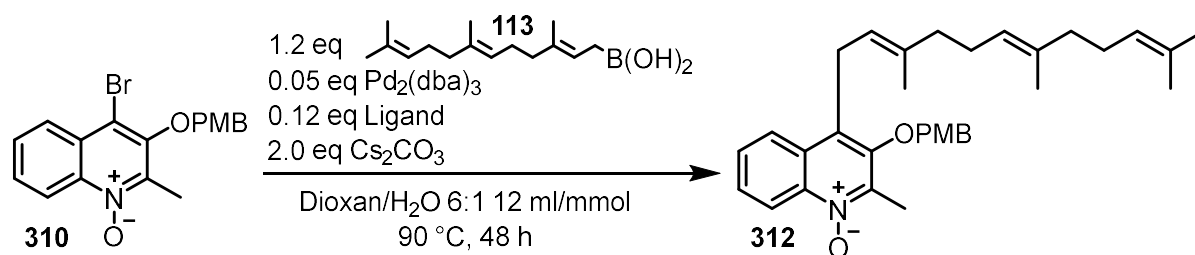


Schema 135: Suzuki-Kupplung zum Naturstoffderivat mit $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$

Da außer der um eine Isoprenyleinheit verlängerten Boronsäure **113** keine weiteren Veränderungen der Reaktionsbedingungen stattfanden, wurde auf andere Katalysator-Ligand-Systeme gewechselt.

Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos oder BINAP

Mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /SPhos kam es mit 7% Produkt **312** zum totalen Ausbeuteneinbruch. Da 74 % Edukt **310** reisoliert wurden konnte auch eine Nebenreaktion, die in größerem Maße ablaufen könnte, ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu SPhos konnten mit dem zweizähligen axial chiralen Diphosphinliganden BINAP mit 52-70% gute Ausbeuten erzielt werden.



Schema 136: Suzuki-Kupplungen zum Naturstoffderivat mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos oder BINAP

Tabelle 41: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ mit SPhos oder BINAP

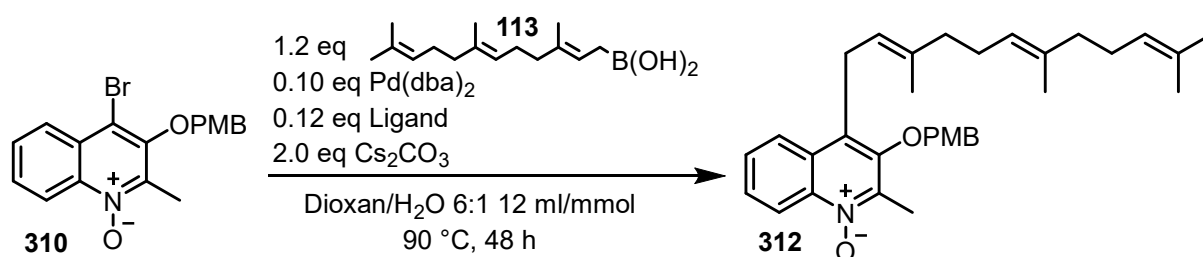
Eintrag	Katalysator	Ligand	Ausbeute	Nebenprodukt
1	0.05 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.12 eq SPhos	7%	74% Edukt
2	0.05 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	0.12 eq BINAP	52-70%	10% H-subst. Edukt

Das Ergebnis mit der Umsetzung von PMB-Ether **310** mit Farnesylboronsäure (**113**) mit SPhos (Eintrag 1 Tabelle 41) ist konträr zu der Umsetzung des PMB-Ethers **310** mit Geranylboronsäure (**111**) (siehe Tabelle 27). Durch die Reduzierung des Katalysators $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ auf 5 mol% wäre eine Ausbeute von mindestens 50% bei der Umsetzung mit der Farnesylboronsäure (**113**) erwartet worden, statt dessen werden nur 7% **312** erhalten. Während bei der Umsetzung des PMB-Ethers **310** mit Farnesylboronsäure (**113**), durch die Reduzierung des Katalysators auf 5 mol% bessere Ergebnisse erzielt wurden als bei der Umsetzung mit der Geranylboronsäure (**111**) (siehe Tabelle 28)

Im nächsten Part wurde auf den Katalysator $\text{Pd}(\text{dba})_2$ gewechselt, wobei die Liganden beibehalten wurden.

Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit SPhos oder BINAP

Auch unter diesen Bedingungen wurden bei der Umsetzung des Chinolinderivates **310** mit Farnesylboronsäure (**113**) mit SPhos deutlich schlechtere Ausbeuten erzeugt als mit BINAP (siehe Tabelle 42). Eintrag 1 in Tabelle 42 zeigt, dass die Ausbeute mit SPhos mit 20% gegenüber den 7% mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Tabelle 41) leicht angestiegen, jedoch nicht zufriedenstellend war. Da 59% Edukt **310** reisoliert wurden konnte auch hier eine Nebenreaktion in größerem Maße ausgeschlossen werden. Mit dem Diphosphinliganden BINAP wurden mit 59%, Ausbeuten im oberen Mittelfeld erlangt.

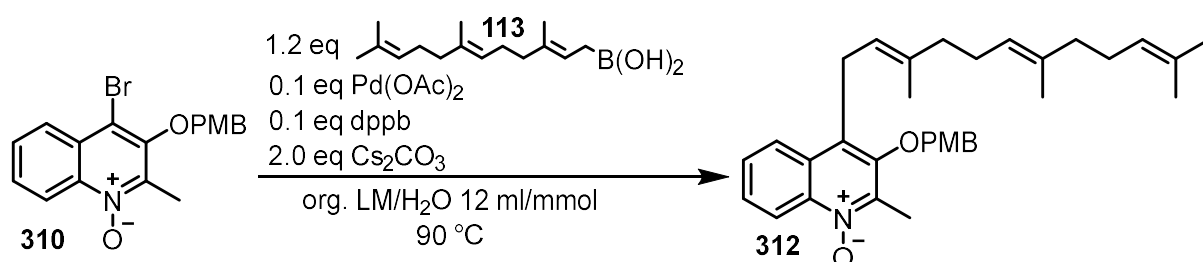


Schema 137: Suzuki-Kupplung zum Naturstoffderivat mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit SPhos oder BINAP

Tabelle 42: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mit SPhos oder BINAP

Eintrag	Katalysator	Ligand	Ausbeute	Nebenprodukt
1	0.1 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.12 eq SPhos	20%	59% Edukt
2	0.1 eq $\text{Pd}(\text{dba})_2$	0.12 eq BINAP	59%	20% H-subst. Edukt

Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dppb



Schema 138: Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppb}$

Tabelle 43: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppb}$

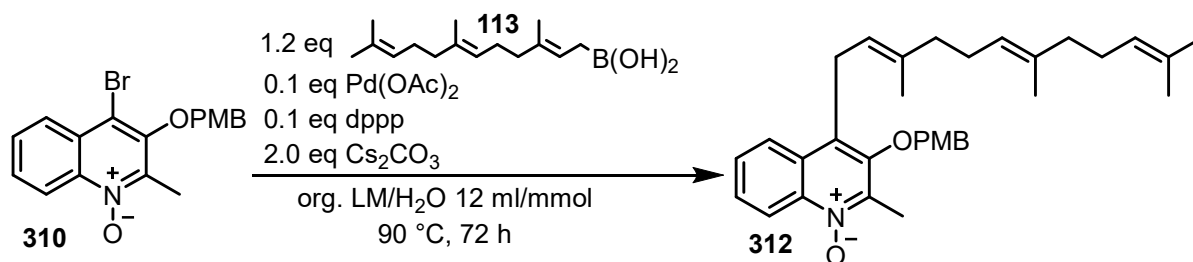
Eintrag	Lösemittel	Zeit [h]	Ausbeute
1	Dioxan/ H_2O 6/1	72	34%
2	Toluol	48	64%
3	Toluol/ H_2O 7/3	48	65%
4	Toluol/ H_2O 7/3	72	62-68%

Mit diesem Katalysator-Liganden System konnten bei der Umsetzung des PMB-Ethers **310** mit Geranylboronsäure (**111**) Spitzenausbeuten von bis zu 90% erzielt werden (Eintrag 5 in Tabelle 33). Diese optimierten Reaktionsbedingungen aus Eintrag 5 wurden für die Suzuki-

Kupplung mit der Farnesylboronsäure (**113**) übernommen. Da mit der Lösemittelmischung Dioxan/Wasser im Verhältnis 6/1 lediglich 34% Produkt **312** (Tabelle 43) hergestellt wurden, wurde ein weiteres kleines Lösemittelscreening durchgeführt. Wie aus dem früheren Lösemittelscreening (siehe Tabelle 36) hervorging, lieferten die Toluol/Wasser Mischungen bei der Suzuki-Kupplung ebenfalls gute Ausbeuten. Mit Toluol bzw. einer Toluol/Wasser Mischung im Verhältnis 7/3 wurden Ausbeuten zwischen 62-68% erzielt (siehe Tabelle 43). Für eine Suzuki-Kupplung dieser Eduktzusammenstellung sind diese Ausbeuten gut.

Katalysatorsystem Pd(OAc)₂ und dppp

Der um ein Kohlenstoffatom verkürzte Ligand, dppp konnte auch nicht zu einer Ausbeutensteigerung bei der Suzuki-Kupplung mit der Farnesylboronsäure (**113**) beitragen. Mit 60% liegt die Ausbeute ungefähr im gleichen Bereich wie die Bestausbeuten der vorangegangenen Katalysator-Ligand Systeme.



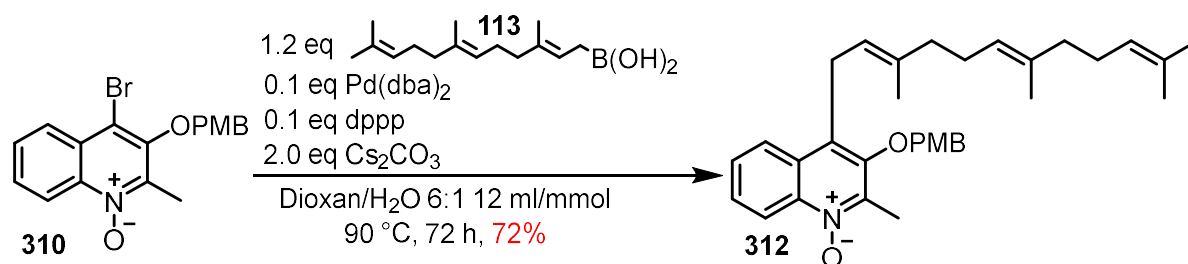
Schema 139: Suzuki-Kupplung zum Naturstoffderivat mit Pd(OAc)₂/dppp

Tabelle 44: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung mit dem Katalysatorsystem Pd(OAc)₂/dppp

Eintrag	Lösemittel	Ausbeute	Nebenprodukt
1	Dioxan/H ₂ O 6/1	60%	27% H-subst. Edukt
2	Toluol	32%	37% Edukt

Katalysator-Ligand-System Pd(dba)₂/dppp

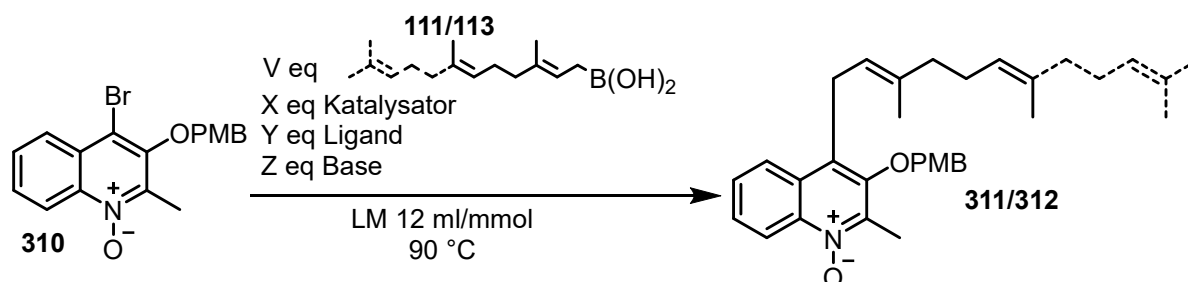
Im Gegensatz zur Suzuki-Kupplung des PMB-Ethers **310** mit Geranylboronsäure (**111**) wurde noch Pd(dba)₂ als Palladiumquelle mit dem Liganden dppp untersucht. Mit 72% Produkt **312** wurde hier eine der besten Ausbeuten für diese Suzuki-Kupplung erzielt.



Schema 140: Suzuki-Kupplung zum Naturstoffderivat mit $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppp}$

4.8.1 Vergleich der Ausbeuten mit denen der Geranylboronsäure

Im vorangegangenen Kapitel 4.8 hatte sich bereits gezeigt, dass die Testreaktionen der Suzuki-Kupplung trotz gleicher Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Ausbeuten führen, je nachdem ob Geranylboronsäure (**111**) oder Farnesylboronsäure (**113**) verwendet wurde. In Tabelle 45 sind einige dieser Testreaktionen tabellarisch dargestellt. Bei der überwiegenden Anzahl an Testreaktionen liegen die Ausbeuten bei gleichen Reaktionsbedingungen mit beiden Boronsäuren im gleichen Bereich. Bei den beiden Einträgen 1 und 5 in Tabelle 45 fällt auf, dass die Ausbeuten bei den Suzuki-Kupplungen mit Farnesylboronsäure (**113**) um die Hälfte geringer ausfallen, als die unter gleichen Reaktionsbedingungen mit Geranylboronsäure (**111**). Bei Eintrag 4 in Tabelle 45 variiert die Ausbeute von 28 bis 60% unter gleichen Reaktionsbedingungen bei der Farnesylboronsäure (**113**). Da die meisten Reaktionen in der Tabelle nur einmal durchgeführt wurden, kann der statistische Fehler nicht mit berücksichtigt werden und auch keine Durchschnittsausbeute ermittelt werden. Die Einträge 1 und 5 sollten somit nicht überbewertet werden, da alle anderen Einträge ein einheitliches Bild mit stimmigen Resultaten abgeben.



Schema 141: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung

Eintrag	Parameter					Ausbeute	
	Katalysator	Ligand	Base	Boron-säure	LM	Geranyl-	Farne-syl-
1	0.1 eq Pd(OAc) ₂	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	Dioxan/H ₂ O 6/1	71-90%	34%
2	0.1 eq Pd(OAc) ₂	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	Toluol	68%	64%
3	0.1 eq Pd(OAc) ₂	0.1 eq dppb	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	Toluol/H ₂ O 7/3	81%	62-68%
4	0.1 eq Pd(OAc) ₂	0.1 eq dppp	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	Dioxan/H ₂ O 6/1	58%	28-60%
5	0.05 eq Pd(PPh ₃) ₄	---	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	Dioxan/H ₂ O 6/1	69%	33%
6	0.1 eq Pd(dba) ₂	0.1 eq SPhos	2.0 eq Cs ₂ CO ₃	1.2 eq	Dioxan/H ₂ O 6/1	20%	20%

4.8.2 Abspaltung der para-Methoxybenzylschutzgruppe → Aurachin B

Abspaltung mit DDQ

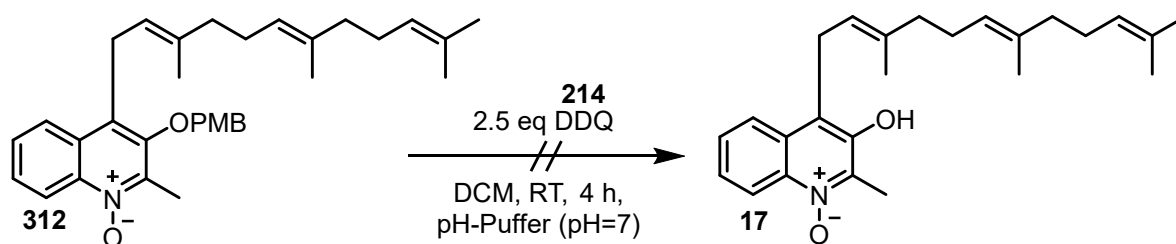
Die Abspaltungsreaktionen mit DDQ wurden noch einmal aufgegriffen, um die vielversprechende Variante von DDQ in Kombination mit UV-Strahlung und eine neue Variante von DDQ in Kombination mit einem pH-Puffer zu testen. Dem Kapitel 4.8 ist zu entnehmen, dass sich die Testsubstanz **311** nicht in allen Fällen 100% identisch zum Naturstoffmolekül **312** verhält. Aus diesem Grund werden diese beiden Varianten der DDQ Abspaltung nochmals durchgeführt.



Schema 142: Abspaltung der Schutzgruppe nach Toshima *et al.*

Die Methode von Toshima *et al.* bestehend aus DDQ in Kombination mit UV-Licht Bestrahlung^[174] führte nicht zu dem gewünschten Produkt **17**. Es konnten keine Nebenprodukte oder Edukt identifiziert werden.

Um zu verhindern, dass der pH-Wert bei der Abspaltungsreaktion durch die frei werdende Blausäure zu niedrig wurde, wurde bei der nächsten Testreaktion ein pH-Puffer von pH=7 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$) zugegeben.

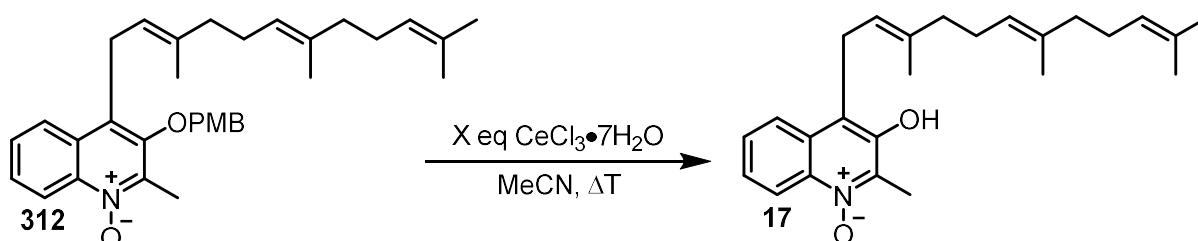


Schema 143: Abspaltung der Schutzgruppe mit DDQ (**214**) und einem pH-Puffer

Trotz des eingesetzten Puffers wurde nicht das gewünschte Produkt **17** erhalten. Die Abspaltungsversuche mittels DDQ (**214**) wurden nun fallen gelassen.

Abspaltung mit Cersalzen

Im Kapitel 4.7.4.3 wurden bei der Spaltung des PMB-Ethers mit Certrichlorid bei den Testreaktionen mit der Geranylseitenkette Ausbeuten von um die 50% erzielt. Es ist davon auszugehen, dass sich diese Methode wahrscheinlich mit etwas geringerer Ausbeute auch auf das Naturstoffmolekül übertragen lässt und somit erfolgversprechendere Ergebnisse liefern wird, als die Abspaltung mittels DDQ aus dem vorangegangenen Abschnitt.



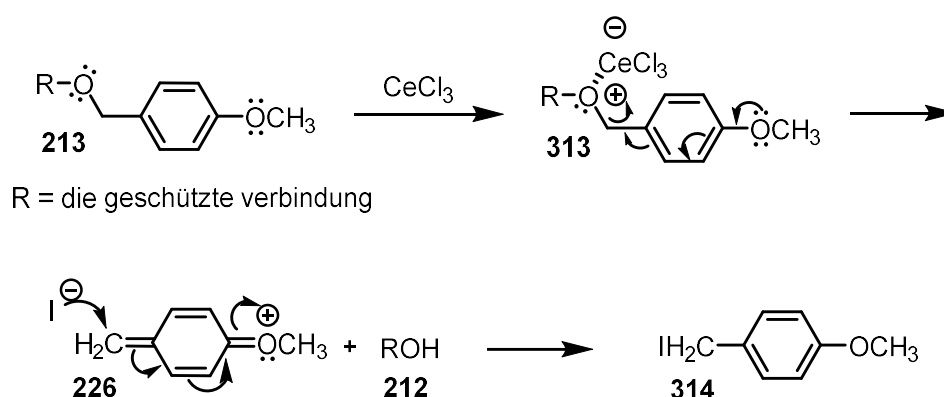
Schema 144: Abspaltung des PMB-Ethers mit Certrichlorid

In Eintrag 1 aus Tabelle 46 wurden die bereits optimierten Reaktionsbedingungen für die PMB Abspaltung von dem Molekül mit der Geranylseitenkette **311** auf das mit der Farnesylseitenkette **312** übertragen. Mit der Testsubstanz **311**, vergleiche dazu Eintrag 6 aus Tabelle 38, wurde jedoch mit einer Ausbeute von ca. 50% ein deutlich besseres Ergebnis, als die 26% in obiger Tabelle, erzielt. Die nächste Überlegung war die, die Menge des Certrichlorids von 1.5 eq auf 2.2 eq zu erhöhen, falls das Cer an irgendeiner Stelle an das Edukt **312** koordiniert und somit für die Reaktion nur noch zu einem Bruchteil zur Verfügung stünde. Wie an Hand von Eintrag 2 zu erkennen ist, konnte die Ausbeute leicht gesteigert werden, andererseits konnte die Verunreinigung nicht vollständig vom Produkt **17** abgetrennt werden.

Tabelle 46: Reaktionsbedingungen für die PMB Abspaltung mit Certrichlorid

Eintrag	Reagenz	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute	NP
1	1.5 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	90 °C	4 h	26%	38% Edukt
2	2.2 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	90 °C	4 h	43% verunr.	---
3	1.5 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.0 eq NaI	CH_3CN	90 °C	4 h	0%	---
4	1.5 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 4.05 eq EtSH	CH_3CN	rt 90 °C	ÜN 4 h	0%	---
5	3.0 eq $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 8.10 eq EtSH	CH_3CN	90 °C	4 h	28% stark verunr.	28% Edukt

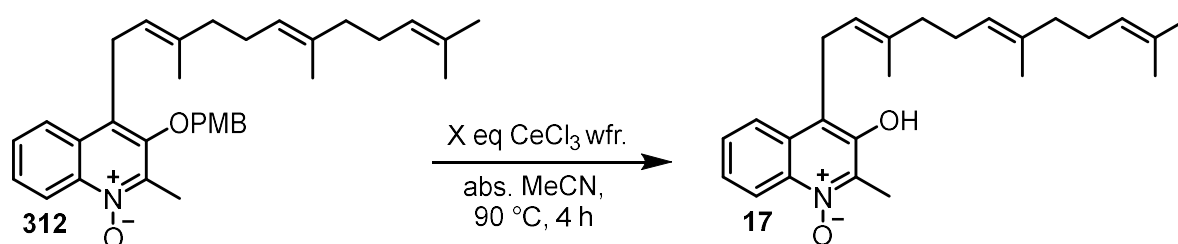
Marcantoni *et al.* haben eine zweite Methode entwickelt, um selektiv und in guten Ausbeuten *para*-Methoxybenzylschutzgruppen abzuspalten.^[126] Sie verwendeten dazu Certrichlorid und Natriumiodid als weiches Nukleophil. Der Mechanismus der Abspaltung wurde so postuliert, dass das Certrichlorid an das Sauerstoffatom des PMB-Ethers **213** koordiniert, so dass eine komplexierte Sauerstoffspezies **313** entsteht. Im nächsten Schritt kommt es zur elektronischen Delokalisierung, um den ursprünglichen Alkohol **212** abzuspalten, dabei entsteht das Oxoniumion **226**. Dieses wird von dem freien Iodid nukleophil angegriffen, so dass das *p*-Methoxybenzyljodid **314** entsteht (siehe Schema 145). Wurde Natriumiodid als weiches Nukleophil weggelassen, sinkt die Ausbeute des Produktes **212** und die Reinheit nimmt ab.^[126] Die Reaktionsbedingungen von Marcantoni *et al.* wurden in Eintrag 3 in Tabelle 46 auf das Naturstoffmolekül übertragen. Trotz der in der Literatur beschriebenen hervorragenden Ausbeuten wurde kein Produkt **312** erhalten. Es konnte auch kein Nebenprodukt identifiziert werden.

**Schema 145:** Mechanismus der PMB Spaltung mit CeCl_3 und NaI nach Marcantoni *et al.*

In der Literatur sind Abspaltungsreaktionen bekannt, bei denen selektiv die PMB Schutzgruppe an Alkoholen oder Phenolen in Gegenwart von Benzylschutzgruppen abgespalten werden

konnte. Eine Methode verwendet katalytische Mengen Lewis Säure wie z.B. AlCl_3 oder $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ zusammen mit einem weichen Nukleophil wie z.B. Ethanthiol.^[129] Diese Bedingungen sind sehr mild und sollten mit den Doppelbindungen in der Seitenkette keine Nebenreaktionen eingehen. Da Certrichlorid auch als Lewis-Säure verwendet wird und bisher mit Cer gute Erfahrungen gemacht wurden, wurde bei den Einträgen 4 und 5 dem Cer ebenfalls das Ethanthiol als weiches Nukleophil zugesetzt. In Eintrag 4 wurde zunächst über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mittels DC-Kontrolle wurde festgestellt, dass es nicht zum Umsatz kam. Aus diesem Grund wurde wie bei den vorangegangenen Reaktionen mit Certrichlorid für 4 h auf 90 °C erhitzt. Bereits in Tabelle 38 hatte sich gezeigt, dass die Abspaltungsreaktionen mit Cer erst ab einer Temperatur von 90 °C ablaufen. In Eintrag 5 wurde sowohl die Menge an Cer auf drei Äquivalente als auch die an Ethanthiol erhöht, so dass das gewünschte Produkt **17** mit 28% erhalten wurde, allerdings konnten auch hier die Verunreinigungen nicht vollständig abgetrennt werden. Mit 28% ist die Ausbeute nicht wesentlich höher als mit den optimierten Reaktionsbedingungen aus Eintrag 1, so dass Ethanthiol keinen positiven Effekt auf den Reaktionsverlauf hatte.

Im nächsten Schritt wurde wasserfreies Certrichlorid verwendet, um auszuschließen, dass das Kristallwasser zu unerwünschten Nebenreaktionen führte.



Schema 146: Abspaltung des PMB-Ethers mit wasserfreiem Certrichlorid

Tabelle 47: Reaktionsbedingungen zur Abspaltung des PMB-Ethers mit wasserfreiem Certrichlorid

Eintrag	Reagenz	Ausbeute
1	1.5 eq CeCl_3 wfr.	78% leicht verunr.
2	3.0 eq CeCl_3 wfr.	49% leicht verunr.

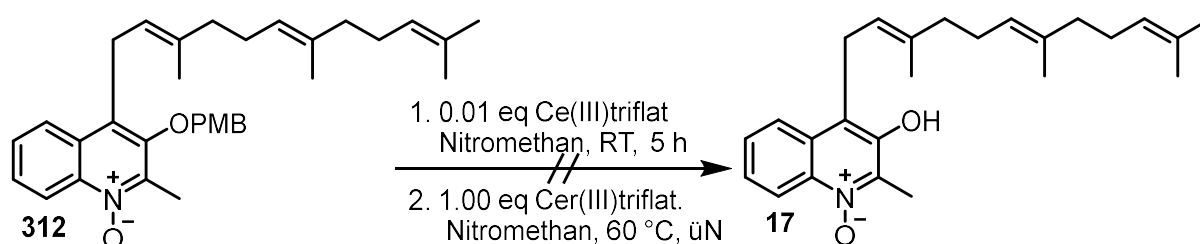
Bei der Verwendung von wasserfreiem Certrichlorid war eine deutliche Ausbeutensteigerung zu erkennen (siehe Tabelle 47), jedoch konnten Verunreinigungen nicht vollständig abgetrennt werden. Die Reaktionsbedingungen aus Eintrag 1 Tabelle 47 sind mit denen aus Eintrag 1 Tabelle 46 bis auf das Kristallwasser des Certrichlorids identisch. Mit wasserfreiem Certrichlorid wurde eine Ausbeute von ca. 78%, mit dem Certrichloridheptahydrat wurden lediglich 26% erzielt. Diese konnten jedoch vollständig aufgereinigt werden. In Eintrag 2 in Tabelle 47 wurde die Menge an wasserfreiem Certrichlorid verdoppelt, um zu überprüfen, ob somit die

Ausbeute weiter erhöht werden konnte. Bisher ist noch unklar ob ein Teil des Certrichlorids an das Sauerstoffatom des *N*-Oxides koordinierte und somit nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stand. Entgegen der Erwartungen sinkt die Ausbeute, so dass das Optimum ungefähr bei 1,5 Äquivalenten wasserfreiem Certrichlorid lag.

Zusammenfassend gilt: Nach der Argumentation von Marcantoni *et al.* müssten die PMB Abspaltungsreaktionen mit Certrichlorid ohne weiches Nukleophil die schlechteren Ausbeuten hervorbringen. Werden die Ergebnisse aus Tabelle 46 und Tabelle 47 betrachtet, so war genau das Gegenteil der Fall, d. h. in dem Spezialfall, in dem es sich bei dem Alkohol um eine Chinolinverbindung mit *N*-Oxid handelt, sollte auf die Zugabe eines Nukleophils verzichtet werden.

Mit wasserfreiem CeCl_3 wurden die besseren Ausbeuten erhalten, im Gegensatz dazu konnte das Produkt **17** nicht vollständig aufgereinigt werden.

Abspaltung mit weiteren Cerreagenzien

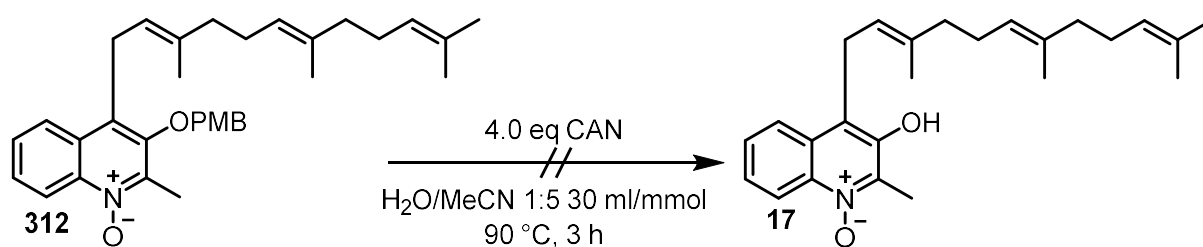


Schema 147: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit Cer(III)triflat nach De Nino *et al.*

Anstelle des Certrichlorids, das in stöchiometrischen Mengen zur Abspaltung der PMB Schutzgruppe eingesetzt werden muss, wurde nun auf Cer(III)triflat gewechselt, welches nur noch in katalytischen Mengen eingesetzt wird.^[128]

Bei der Abspaltung mit Cer(III)triflaten werden nur katalytische Mengen, meist 1 – 5% verwendet, da sich das Cer(III)triflat im Laufe des Prozesses regenerieren kann.^[128] Wie in Schema 147 zu erkennen ist, war mit 1% an Cer(III)triflat keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **17** möglich. Es wurde ein Äquivalent an Cer(III)triflat zugegeben, um sicher zu stellen, dass in dem Fall, dass der Mechanismus der Regenerierung blockiert war, trotzdem ausreichend Cer(III)triflat in der Reaktionsmischung vorhanden war. Auch bei einer deutlich längeren Reaktionsdauer als bei De Nino *et al.* vorgegeben war kein Umsatz möglich.

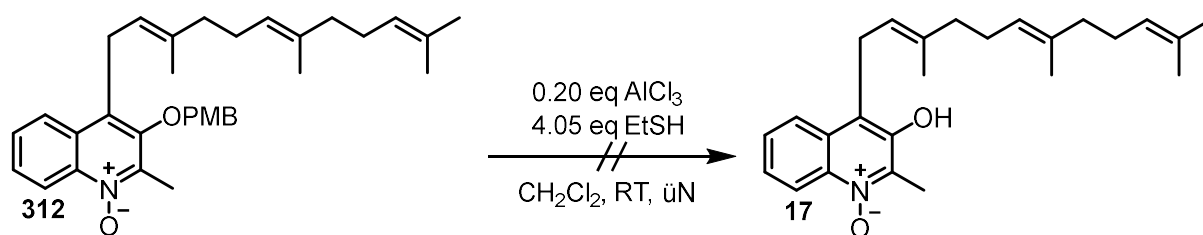
Der Versuch, den PMB-Ether mit Hilfe von CAN zu spalten, ist bereits bei der Testsubstanz mit der Geranylseitenkette gescheitert. Um keine Möglichkeit außer Acht zu lassen, wurden die Reaktionsbedingungen auch mit dem Molekül mit der Farnesylseitenkette getestet, blieben jedoch erfolglos.^[179]



Schema 148: Spaltung des PMB-Ethers mit CAN nach Georg *et al.*

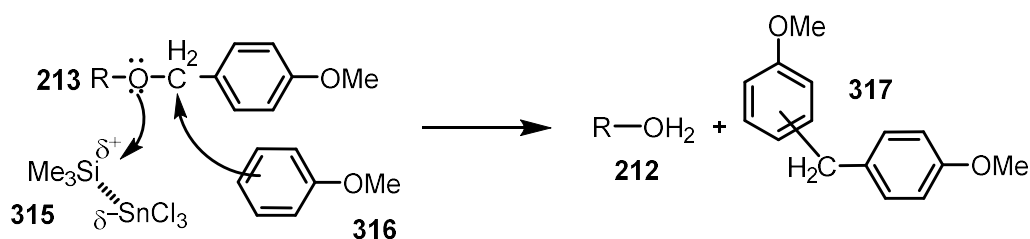
Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit anderen Lewis-Säuren

Wie in den vorangegangenen Abschnitten bereits erklärt wurde, werden die meisten Reagenzien zur Abspaltung der PMB Schutzgruppe in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Der Gruppe von Sauvé *et al.* ist es gelungen, eine Methode zu entwickeln, mit der die PMB Schutzgruppe mit katalytischen Mengen an Aluminiumtrichlorid in Gegenwart von einem weichen Nukleophil wie Ethanthiol mit sehr guten Ausbeuten abgespalten werden konnte. Diese Methode ist sehr selektiv, so dass in Gegenwart der Benzylschutzgruppe und anderer Schutzgruppen selektiv die PMB Gruppe abgespalten wurde.^[129] Die Reaktion blieb mit dem 4-Farnesyl-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) jedoch erfolglos, so dass lediglich das Edukt reisoliert wurde.



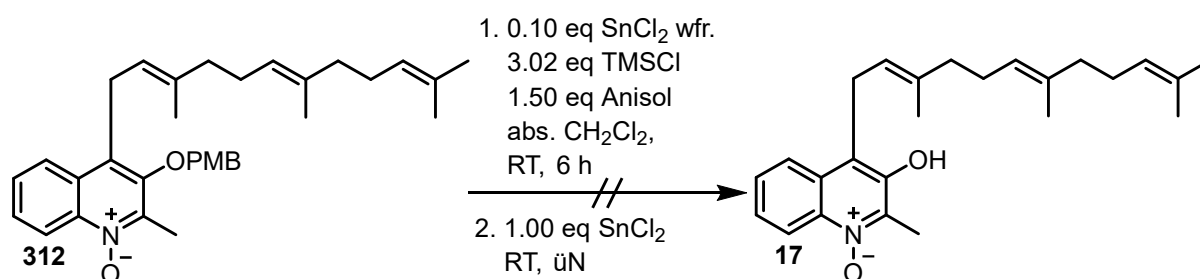
Schema 149: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit der Lewis Säure Aluminiumtrichlorid

Die Gruppe von Ozaki *et al.* hatte eine Methode aus Zinn(II)chlorid, in katalytischen Mengen, Trimethylchlorsilan und Anisol zur selektiven Abspaltung der PBM Schutzgruppe, in guten Ausbeuten auch in Gegenwart von Benzylschutzgruppen entwickelt.^[180] Das Anisol ist für die Abspaltungsreaktion nicht unbedingt notwendig, allerdings wird dadurch die Reaktionszeit deutlich verkürzt. Aus dem Trimethylsilylchlorid und dem Zinn(II)chlorid bildet sich die sehr effektive Lewis Säure **315**, die an das Sauerstoffatom des ursprünglichen Alkohols koordiniert. Das Anisol dient als Kationeneinfangreagenz, um das gebildete Oxoniumion **226** abzufangen. Dieser Mechanismus zählt nicht zu denen der reduktiven Spaltung der benzylicischen Kohlenstoff-Sauerstoff Bindung, sondern zu einer Friedel-Crafts-Alkylierung von Anisol **317**.^[180]



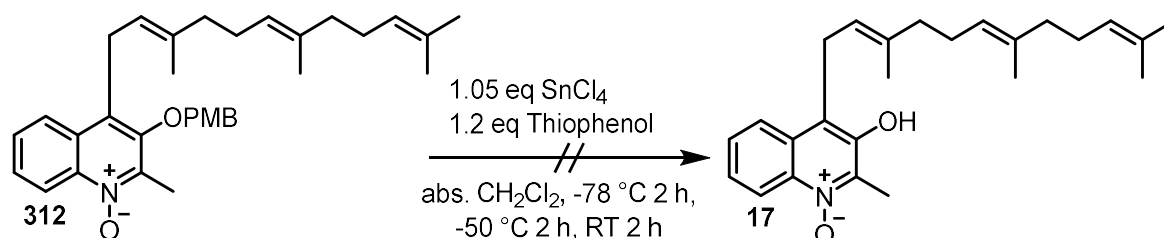
Schema 150: Mechanismus der PMB Abspaltung nach Ozaki *et al.*

Diese vielversprechende Methode wurde auf das Naturstoffmolekül **312** angewandt. Nach der Vorschrift von Ozaki *et al.* sollte die Reaktion nach 30 bis 60 Minuten beendet sein. Da nach sechs Stunden mittels DC-Kontrolle kein vollständiger Umsatz festzustellen war, wurde nochmals ein Äquivalent Zinn(II)chlorid zusätzlich zugegeben. Es wurde eine komplexe Produktmischung isoliert.



Schema 151: PMB Abspaltung mit Zinn(II)chlorid nach Ozaki *et al.*

Jin *et al.* haben eine weitere Methode zur chemoselektiven Abspaltung von PMB Schutzgruppen entwickelt, deren Prinzip auf einer Kombination aus einer Lewis Säure und einem weichen Nukleophil beruht.^[181] Es wurde Zinntetrachlorid in Kombination mit Thiophenol verwendet. Laut Vorschrift von Jin *et al.* sollte die Reaktion je nach Substrat wahlweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden und spätestens nach einer Stunde zum vollständigen Stoffumsatz geführt haben.^[181] Wie in Schema 152 zu erkennen ist, kam es bei tiefen Temperaturen nicht zu einem Stoffumsatz, so dass für zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach dieser Zeit konnte kein Produkt **17** isoliert werden, lediglich 58% Edukt **312** wurden reisoliert.

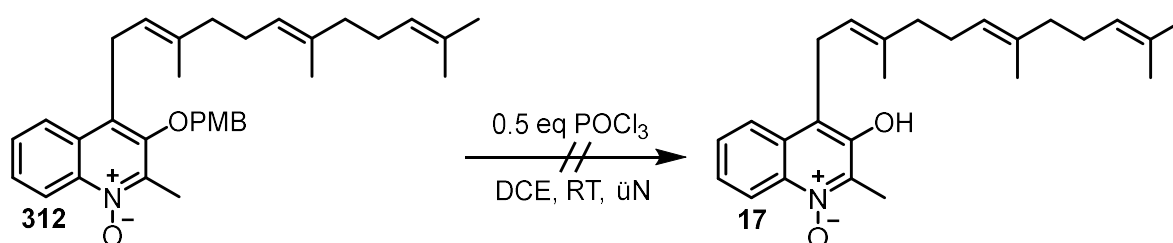


Schema 152: PMB Abspaltung mit Zinntetrachlorid und Thiophenol

Phosphortrichloridoxid, (POCl_3) dient bei der PMB Abspaltung als Reagenz, das gleichzeitig die Rolle der Lewis Säure und des Kationenfängers übernimmt, so dass auf die Zugabe eines

speziellen Kationenfängers wie z.B. Anisol bei Ozaki *et al.* verzichtet werden konnte. Ilangovan *et al.* haben die Methode an verschiedenen substituierten Benzolringen getestet.^[130] Die Reaktionskinetik wurde weder durch elektronische noch durch sterische Einflüsse der unterschiedlichsten Substituenten beeinflusst. Im Allgemeinen zeigten die Reaktionen unter den optimierten Reaktionsbedingungen nach 30 min einen vollständigen Stoffumsatz.^[130]

Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die Naturstoffsynthese lieferte trotz längerer Reaktionszeit kein zufriedenstellendes Ergebnis. Es konnten lediglich 41% Edukt reisoliert werden und kein Produkt **17** (siehe Schema 153).



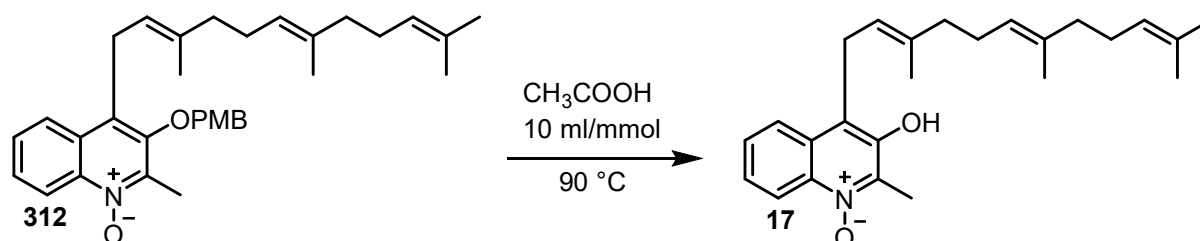
Schema 153: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit POCl₃ nach Ilangovan *et al.*

Abschließend gilt bei den Lewis-Säure basierenden Methoden bei der Abspaltung der PBM Schutzgruppe am Naturstoffmolekül, dass mit Certrichloridheptahydrat mit einer Ausbeute von 26% aufgereinigtem Produkt **17** bisher das beste Ergebnis erreicht wurde. Bei allen anderen Lewis Säuren, auch unter Zugabe von Kationenfängern bzw. Nukleophilen, die die Abspaltung erleichtern sollten, konnte kein Produkt **17** isoliert werden. Mit dem wasserfreien Certrichlorid konnten sehr gute Ausbeuten um 78% erzielt werden, allerdings konnte das Produkt **17** nicht vollständig aufgereinigt werden. Da im Anschluss diese Synthese, die des Aurachins A (**18**) geplant ist, muss Auarchin B (**17**) vollständig aufgereinigt vorliegen.

Nachdem die Abspaltungsversuche über den oxidativen Weg mittels DDQ ebenfalls scheiterten, wird im nächsten Abschnitt versucht, die Ausbeute der Abspaltungsreaktion zu verbessern, in dem mit Säuren gearbeitet wird.

Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit Säuren

Bereits sehr früh hatten Wallace *et al.* nach einer preisgünstigeren und somit wirtschaftlicheren Alternative für die PMB Abspaltung mittels DDQ gesucht.^[178] Sie hatten herausgefunden, dass PMB-Ether in Essigsäure ausreichend instabil sind, um sie mit dieser Methode abzuspalten. Diese Reaktionsbedingungen führten besonders bei aromatischen PBM-Ethern zu guten Resultaten, während bei aliphatischen oft Nebenprodukte auftraten.^[178]



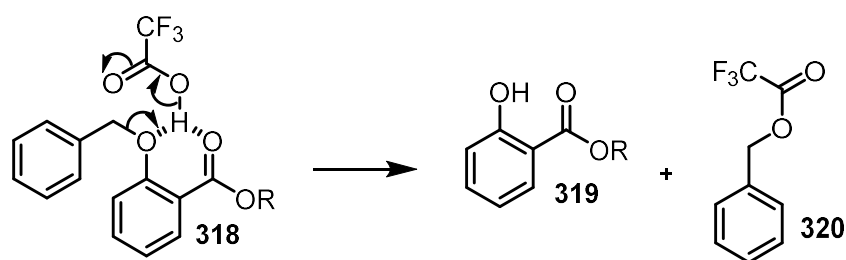
Schema 154: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit Essigsäure nach Wallace *et al.*

Je nach Substrat variiert die Reaktionsdauer bei Wallace *et al.* zwischen 4 und 24 Stunden. Zunächst wurde wie Eintrag 1 in Tabelle 48 zeigt eine Reaktionsdauer von zwei Stunden gewählt, da die Reaktionsbedingungen mit Essigsäure sehr harsch sind. Die Reaktionszeit von zwei Stunden war zu kurz, um bereits Produkt zu isolieren. Da weder Zersetzungsprodukte noch Nebenprodukte gebildet wurden, wurde die Reaktionsdauer auf 24 Stunden erhöht. Wie an Hand von Eintrag 2 festzustellen ist, variiert die Ausbeute, so dass die Reproduzierbarkeit der Reaktion nicht immer gegeben war. Die Vergleichbarkeit mit der Abspaltungsreaktion am geranylanalogen Naturstoffmolekül **93** ist mit einer Ausbeute von 68% gegeben, siehe dazu Schema 130. Aber im Allgemeinen ist die Ausbeute mit Spitzenwerten um 75% deutlich höher als die 26% Produkt **17**, die bei den Spaltungsreaktionen mit Certrichloridheptyhydrat erzielt wurden.

Tabelle 48: Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit Essigsäure

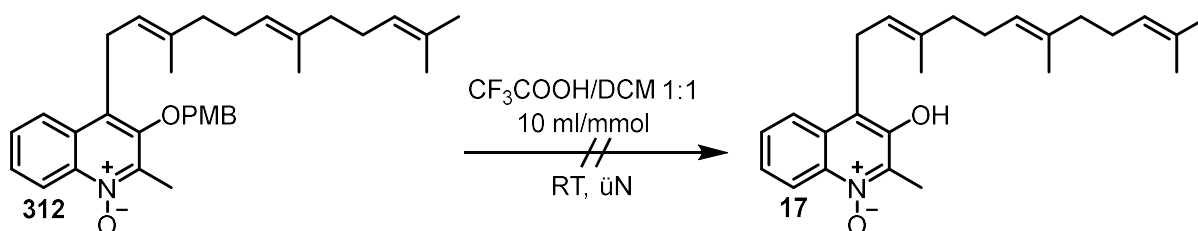
Eintrag	Reaktionsdauer	Ausbeute	Nebenprodukt
1	2 h	0%	37% Edukt
2	üN	37-75%	5-30% Edukt

Es gibt von Fletcher *et al.* noch eine weitere Methode, um aromatische Benzylether mit *ortho*-Substituenten mit Hilfe von Trifluoressigsäure (TFA) zu spalten.^[182] In ihrer Testreihe hatte sich gezeigt, dass sich die Methode auch auf die *para*-Methoxybenzylschutzgruppe übertragen ließ. In dem Artikel wurde beschrieben, dass die Abspaltungsreaktion nur mit Phenolen mit elektronenziehenden Substituenten funktioniert. Mit Carbonsäureestern in *ortho*-Position werden die besten Umsatzzyklen erreicht, d.h. innerhalb kürzester Zeit wurden Ausbeuten > 90% erzielt, denn beim Abspaltungsmechanismus kann sich ein Chelatkomplex **318** ausbilden, der diese Reaktion begünstigt. Der Abspaltungsmechanismus funktioniert auch mit elektronenziehenden Resten in der *meta* oder *para*-Position, allerdings verlängert sich dann entsprechend die Reaktionsdauer.^[182]



Schema 155: Mechanismus der Abspaltung von Benzylgruppen mit TFA nach Fletcher *et al.*

Da die Ausbeuten der PMB Entschützungsreaktion mit Essigsäure ein sehr gutes Ergebnis erzielt hatten, wurde getestet, ob mit Trifluoressigsäure noch besser Ausbeuten erhalten werden könnten. In dem Artikel von Fletcher *et al.* wurden darauf hingewiesen, dass es sich um elektronenziehende Substituenten am geschützten Phenol handeln muss, allerdings ist bei dem 4-Farnesyl-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) unklar in wie weit sich die elektronischen Effekte des *N*-Oxids auf die Position 3, an der die PMB Schutzgruppe sitzt auswirken. Da weder Produkt **17** noch Nebenprodukt isoliert werden konnten, wurden keine weiteren Versuche mit der TFA durchgeführt.



Schema 156: Abspaltung der PMB Schutzgruppe mit TFA nach Fletcher *et al.*

Die Spektroskopie-Daten des synthetisierten Aurachin B (**17**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffs überein und sind in Tabelle 49 aufgeführt.^[21] Die Zuordnung der Signale erfolgte an Hand der 2D-NMR-Experimente. Für eine bessere Übersicht ist die Nummerierung der Atome in Abb. 21 dargestellt.

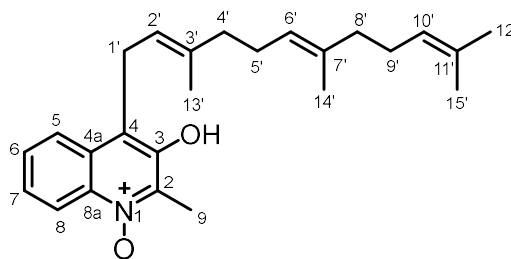


Abb. 21: Nummerierung der Atome von Aurachin B (**17**)

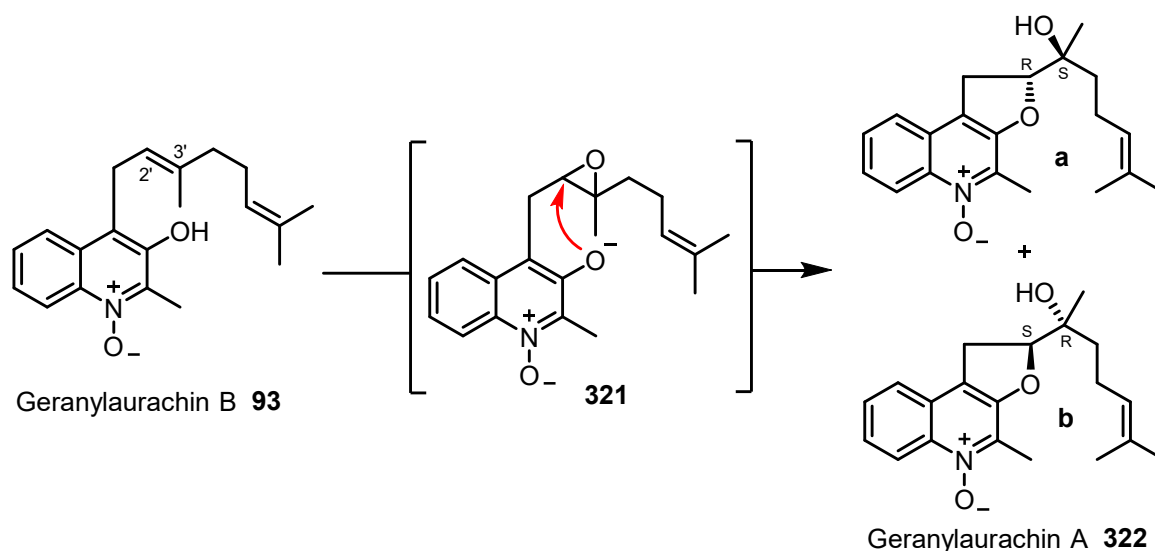
Tabelle 49: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des synthetisierten mit dem isolierten Aurachin B (**17**) (synthetisch 400 bzw. 100 MHz, CDCl_3)

Position	δ H [ppm], J [Hz] synthetisch	δ H [ppm], J [Hz] isoliert ^[21]	δ C [ppm] synthetisch	δ C [ppm] isoliert ^[21]
1 (<i>N</i> -Oxid)	–	–	–	–
2	–	–	142.0	142.2
3	–	–	147.2	147.3
4	–	–	122.5	123.1
4a	–	–	127.6	127.5
5	7.90, d, $J = 8.4$	7.85, m	123.6	123.8
6	7.55, m	7.69, m	127.3	127.4
7	7.55, m	7.69, m	128.0	127.9
8	8.72, d, $J = 8.7$	8.59, m	119.9	119.9
8a	–	–	139.4	138.5
9	2.62, s	2.63, s	12.4	12.5
1'	3.79, d, $J = 6.6$	3.78, d, $J = 7.0$	24.6	24.6
2'	5.19, m	5.26, tq, $J = 7.0$ ca. 1, 1.0	120.3	120.8
3'	–	–	137.0	137.0
4'	1.92, m	2.09, m	39.6	39.6
5'	1.92, m	2.09, m	26.3	26.4
6'	5.03, m	5.07, m	123.5	123.7
7'	–	–	135.7	135.5
8'	1.92, m	1.95, m	39.7	39.7
9'	1.92, m	2.01, m	26.7	26.8
10'	5.03, m	5.07, m	124.3	124.3
11'	–	–	131.4	131.3
12'	1.66, s	1.66, br. s	25.7	25.7
13'	1.86, s	1.87, s	16.1	16.1
14'	1.56, s	1.57, br. s	16.6	16.6
15'	1.57, s	1.57, br. s	17.7	17.7

Die NMR-Daten des von mir synthetisierten Aurachins B (**17**) stimmen ebenfalls mit den NMR-Daten des von Fukuyama *et al.* hergestellten Aurachins B (**17**) überein.^[67]

4.9 Synthese von Geranylaurachin A

Nach erfolgreicher Synthese des Geranylaurachins B (**93**) sollte daraus auch das Geranylaurachin A (**322**) hergestellt werden. Synthetisch geplant war die Doppelbindung in Position 2' selektiv zu epoxidieren, um danach durch intramolekulare Öffnung des Oxirans über das Phenolat **321** einen Fünfring zu bilden. Die Literatur zu diesem Reaktionstyp ist im Kenntnisstand in Kapitel 2.10 beschrieben. Die Reaktion entspricht formal dem postulierten Biosyntheseweg und wird als Eintopfreaktion geplant. Die relative Konfiguration ist durch die *trans*-selektive Öffnung des Epoxids vorgegeben, die absolute Konfiguration kann – wenn überhaupt – nur durch den Epoxidierungsschritt bestimmt werden. Aus diesem Grund können zwei enantiomere Geranylaurachine A (**322a**) und (**322b**) gebildet werden.

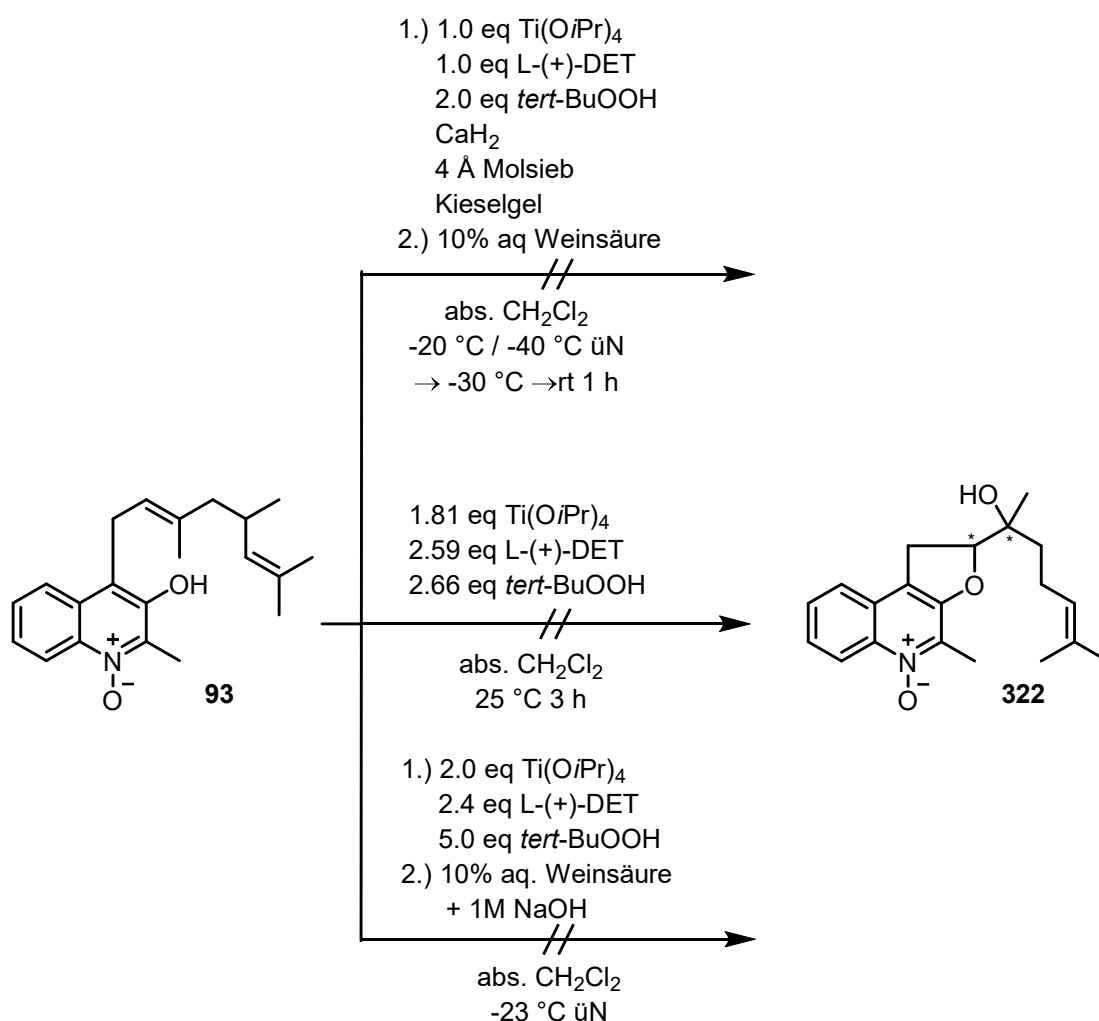


Schema 157: Geranylaurachin A (**322**) Synthese

Allylalkohole können unter den Bedingungen einer asymmetrischen Sharpless Reaktion zu enantiomerenreinen 2,3 Epoxyalkoholen umgesetzt werden, dabei wird bei Anwesenheit weiterer Doppelbindungen mit hoher Chemoselektivität nur die Doppelbindung in direkter Nachbarschaft des Allylalkohols umgesetzt. Die asymmetrische Sharpless Epoxidierung zählt zu den reagenzkontrollierten Reaktionen, d.h. durch die Auswahl des entsprechenden (+)- oder (-)- Diethyltartrats wird auch der entsprechende 2,3-Epoxyalkohol als Produkt erhalten. Da es sich bei Geranylaurachin B (**93**) um einen achiralen Precursor handelt, besteht die Problematik des matched oder mismatched Falls nicht.^[131]

Bei Betrachtung der Struktur von Geranylaurachin B (**93**), wird deutlich, dass es sich nicht um einen Allylalkohol handelt. Durch die Hydroxylgruppe und die Geranylseitenkette in direkter Nachbarschaft am Chinolingerüst werden die beiden Gruppen räumlich fixiert, so dass eine der Struktur der Allylalkohole vergleichbare Situation vorliegt. Durch Verwendung von Sharpless ähnlichen Reaktionsbedingungen ist das Ziel, selektiv die Doppelbindung in Position 2' zu

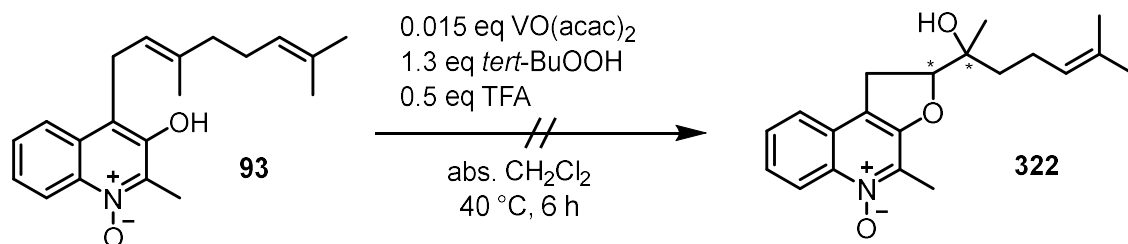
adressieren, um diese selektiv zu epoxidieren. Die Hydroxylgruppe im Aurachin B (**17**) ist zu weit von der Doppelbindung entfernt, so dass keine Steuerung der Enantioselectivität erwartet wird. In der Literatur sind verschiedene Versuchsprotokolle beschrieben (siehe Kapitel 2.10), die prinzipiell alle auf den Bedingungen der asymmetrischen Sharpless Epoxidierung beruhen, und Substanzen umsetzen, die ein ähnliches Substitutionsmuster wie Geranylaurachin B (**93**) aufweisen. Diese Protokolle erhalten trotz Verwendung des chiralen L-(+)-DETs eine racemische Mischung des jeweiligen Produktes. Im Aufarbeitungsschritt sollte der nukleophile Angriff des Phenolats erfolgen, so dass das Oxiran stereospezifisch *trans* geöffnet wird unter Bildung des Dihydrofuranrings.



Schema 158: Geranylaurachin A (**322**) Synthese unter Sharplessbedingungen ^{[183],[184],[185],[186]}

Da die klassischen Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen der asymmetrischen Sharpless Epoxidierung (siehe Schema 158) nicht zu dem gewünschten Produkt **322** führten, wurde versucht, die Epoxidierung mit Vanadylacetylacetoacetat (siehe Schema 159) durchzuführen. Nachteil dieser Synthese ist, dass kein chirales Hilfsreagenz verwendet wird und somit definitiv keine stereochemische Kontrolle der Epoxidierungsreaktion möglich ist. Auch unter diesen

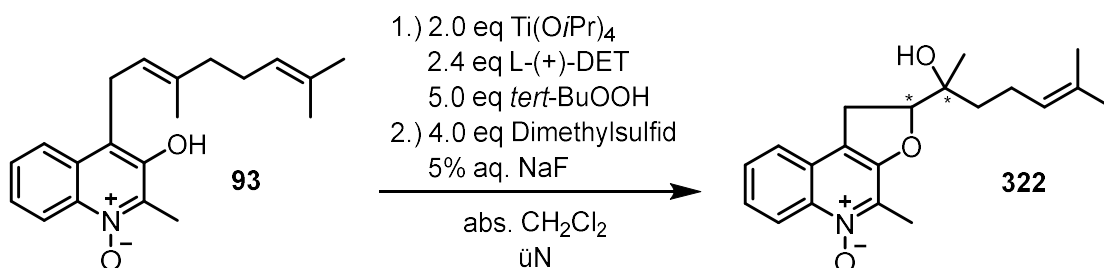
Bedingungen blieb die Geranylaurachin A (**322**) Synthese erfolglos. Mittels NMR-Spektroskopie wurde ein komplexes Produktgemisch identifiziert.



Schema 159: Geranylaurachin A (**322**) Synthese mit Vanadylacetylacetoacetat ^[132]

Es wurden nochmals die klassischen Sharpless-Bedingungen getestet,^[185] allerdings wurde die Art und Weise der Aufarbeitung verändert. In einer Vorschrift von Sharpless *et al.* wurde die Aufarbeitung mit Dimethylsulfid und einer 5% aq. Natriumfluoridlösung beschrieben.^[187] Diese etwas ungewöhnlichen Aufarbeitungsbedingungen haben zum gewünschten Epoxid **321** mit anschließendem Ringschluss geführt. Durch die Dimethylsulfidzugabe wurde das überschüssige TBHP „zerstört“ (Bildung von DMSO). Durch die Zugabe der leicht basischen NaF-Lösung wurde die phenolische Hydroxylgruppe deprotoniert und konnte das Epoxid durch den nukleophilen *trans*-Angriff zum Dihydrofuranring **322** öffnen.

Um die Ausbeute zu optimieren, wurde die Reaktion bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt.



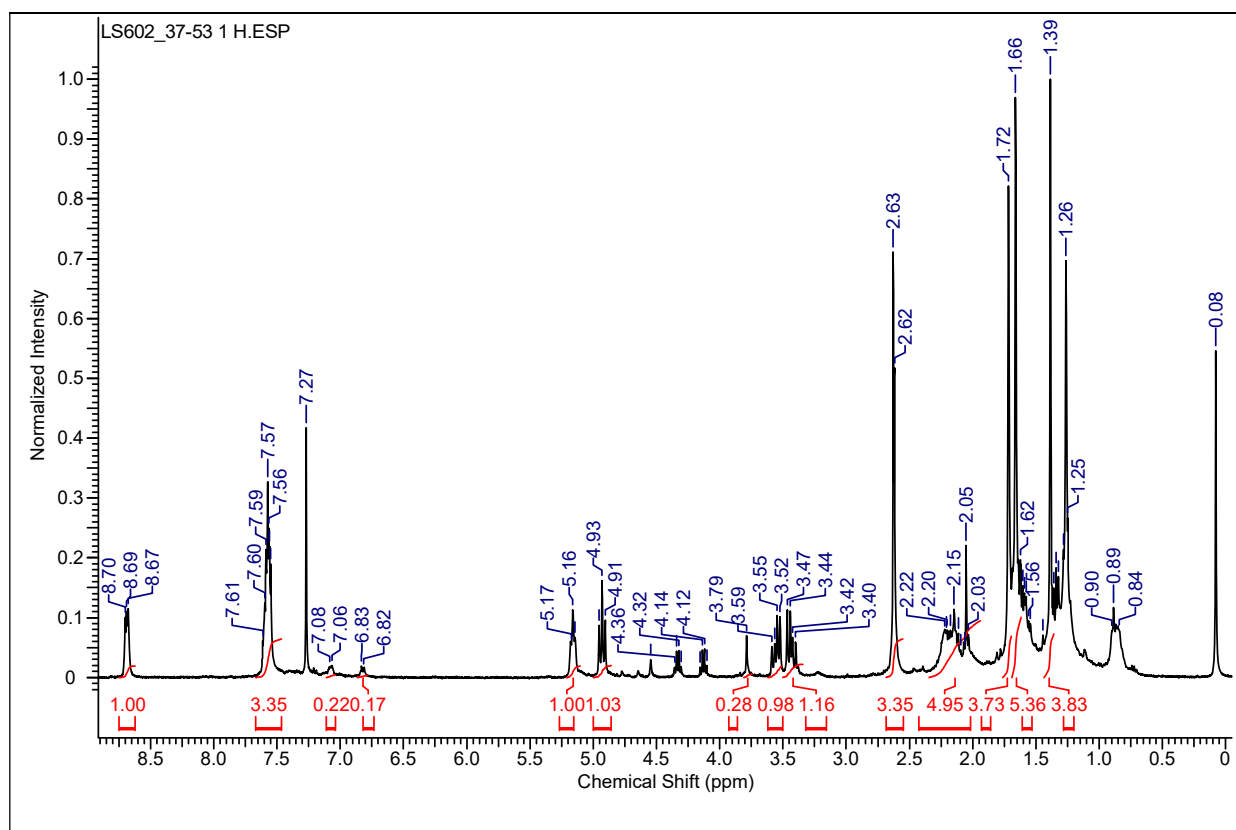
Schema 160: Geranylaurachin A (**322**) Synthese unter Sharplessbedingungen mit L-(+)-DET ^{[185],[186],[187]}

Tabelle 50: Reaktionstemperaturen der Sharplessreaktion mit den dazugehörigen Ausbeuten

Eintrag	Temperatur	Ausbeute
1	5 °C → RT üN	2%
2	5 °C üN	3% stark verunreinigt
3	0 °C üN	28-42% leicht verunreinigt
4	-5 °C üN	20-26% leicht verunreinigt
5	-10 °C üN	28% leicht verunreinigt
6	-23 °C üN	9% leicht verunreinigt

Die Charakterisierung des Geranylaurachins A (**322**) erfolgte über NMR-Spektroskopie sowie eine HPLC-Analyse. Zunächst wurde an Hand der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren festgestellt, dass selektiv die Doppelbindung in Position 2' epoxidiert wurde und sich der Dihydrofuranring ausgebildet hat.

Das Ergebnis der hochaufgelösten Massenspektroskopie bestätigte, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung um Geranylaurachin A (**322**) handelt.



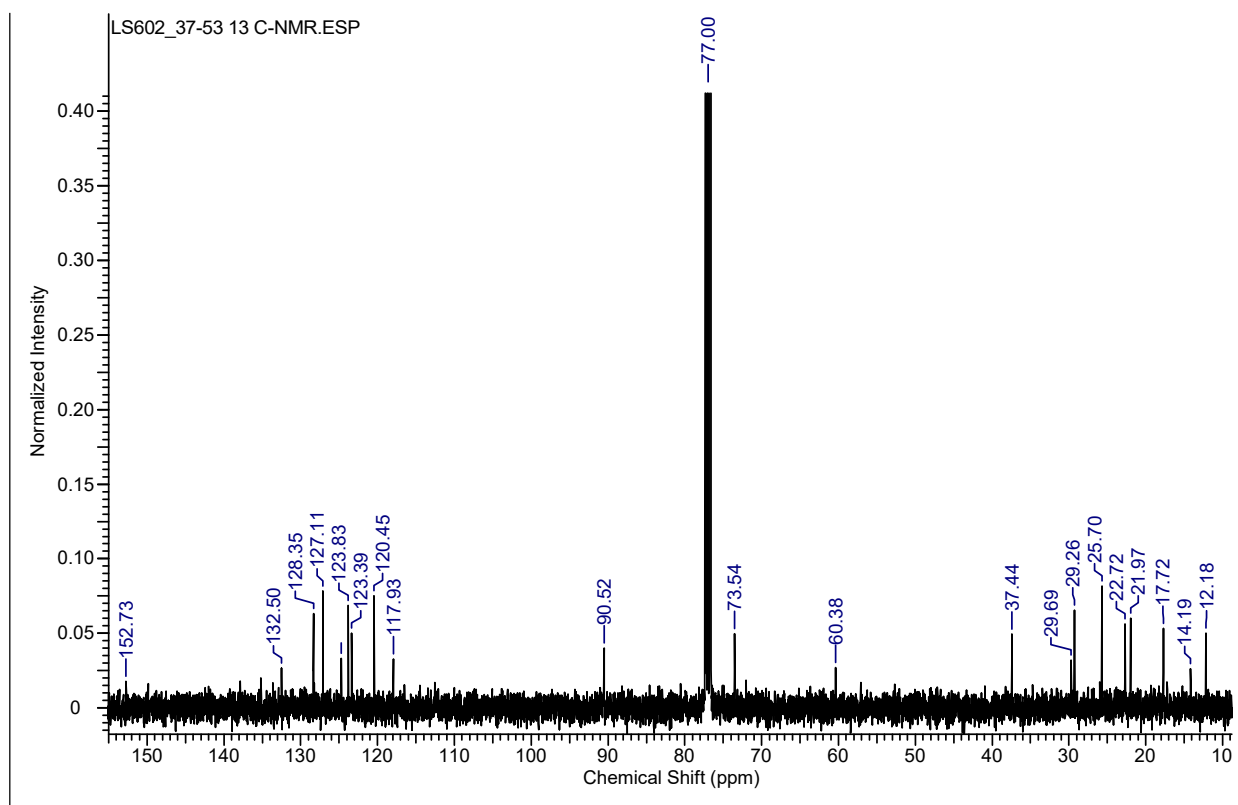


Abb. 22: ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum von Geranylaurachin A (**322**); Synthese mit L-(+)-DET

Um Aussagen bezüglich der Enantioselektivität treffen zu können, wurde HPLC auf chiraler Phase durchgeführt (einheitlicher Substanzpeak auf achiraler Phase). Im HPLC-UV-Chromatogramm treten zwei deutlich getrennte Signale im Verhältnis 62:38 auf. In der HPLC-CD Spur liefern diese Peaks eindeutig entgegengesetzte CD-Signale.

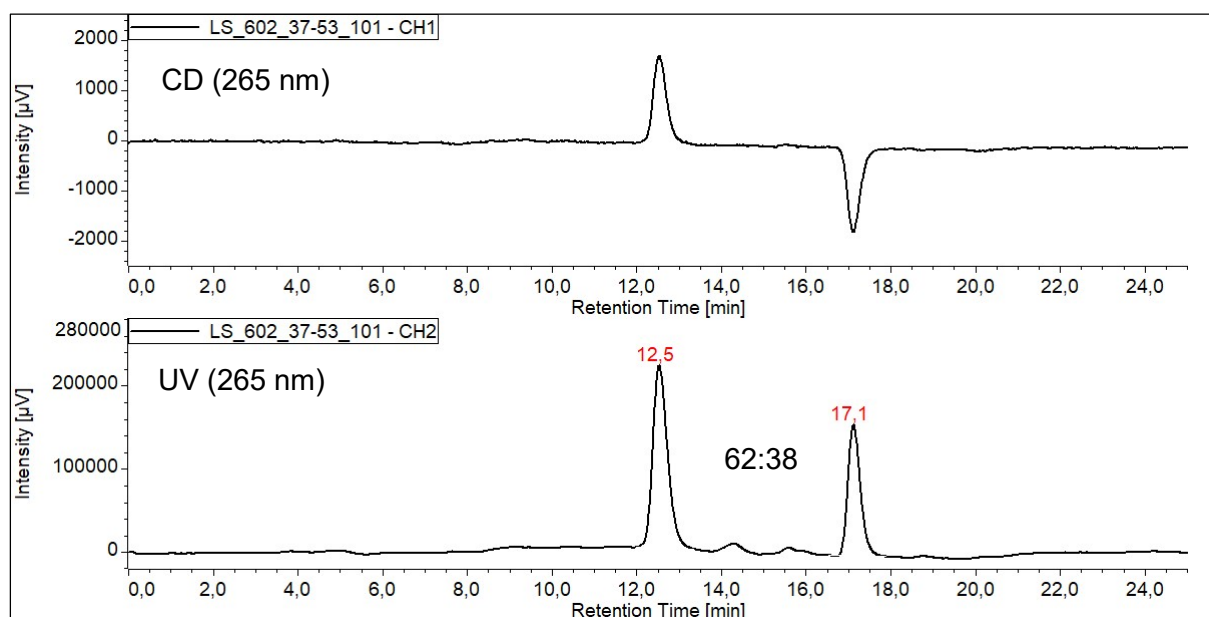
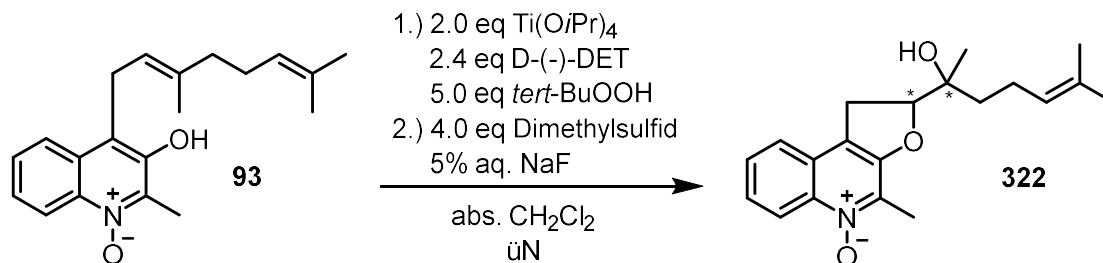


Abb. 23: Geranyl-Aurachin A, L(+)-DET, Methode 2: Cellulose 1, 265 nm
oberes Bild: HPLC-CD-Spur, unteres Bild: HPLC-UV-Chromatogramm

Das Enantiomerenverhältnis von 62:38 (24% ee) bedeutet eine geringfügige Enantioselektivität. In der nächsten Testreihe wurde überprüft, wie sich Geranylaurachin B (**93**) in Gegenwart des D-(-)-Diethyltartrats unter optimierten Reaktionsbedingungen verhält (siehe Schema 161 und Tabelle 51)

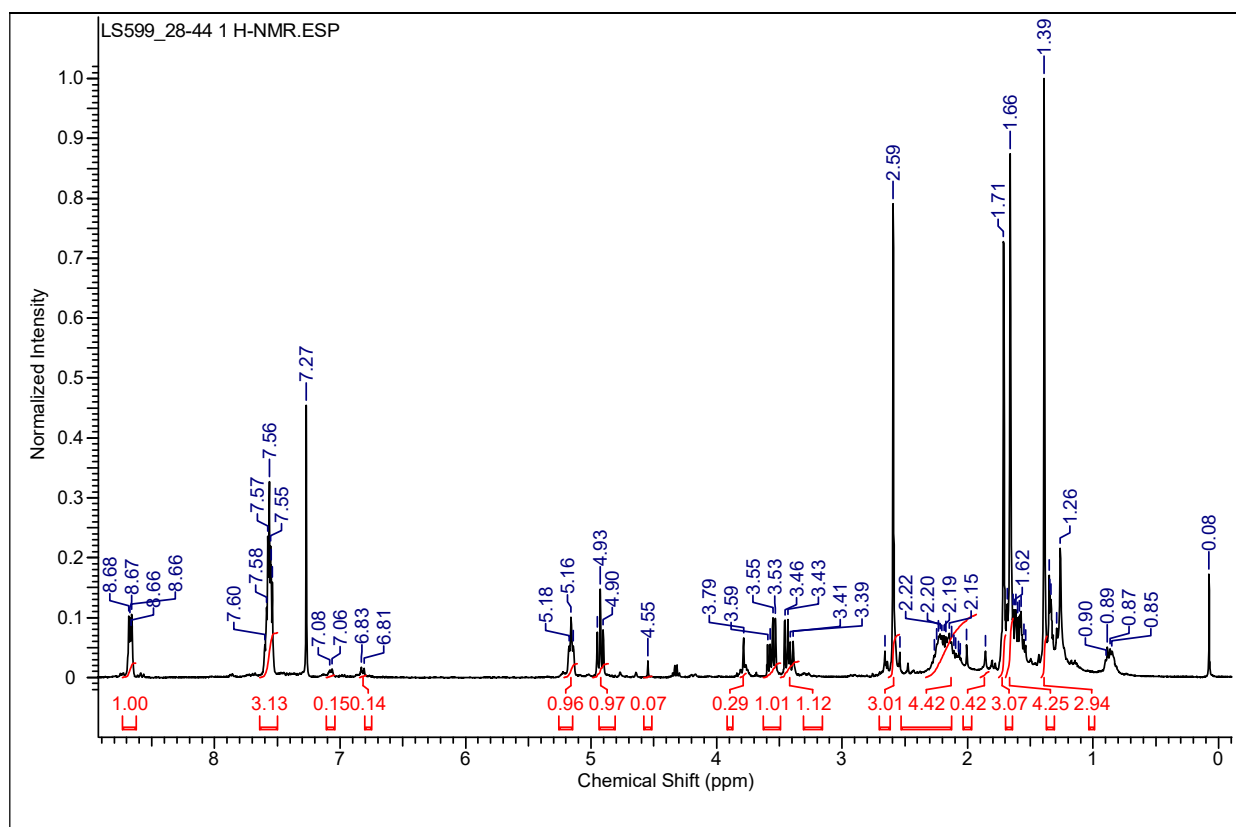


Schema 161: Geranylaurachin A (**322**) Synthese unter Sharpless Bedingungen mit D-(-)-DET

Tabelle 51: Reaktionstemperaturen der Sharplessreaktion mit den dazugehörigen Ausbeuten

Eintrag	Temperatur	Ausbeute
1	0 °C üN	24%
2	-23 °C üN	Spuren

An Hand der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren wurde auch mit dem D-(-)-DET selektiv das Geranylaurachin A (**322**) synthetisiert.



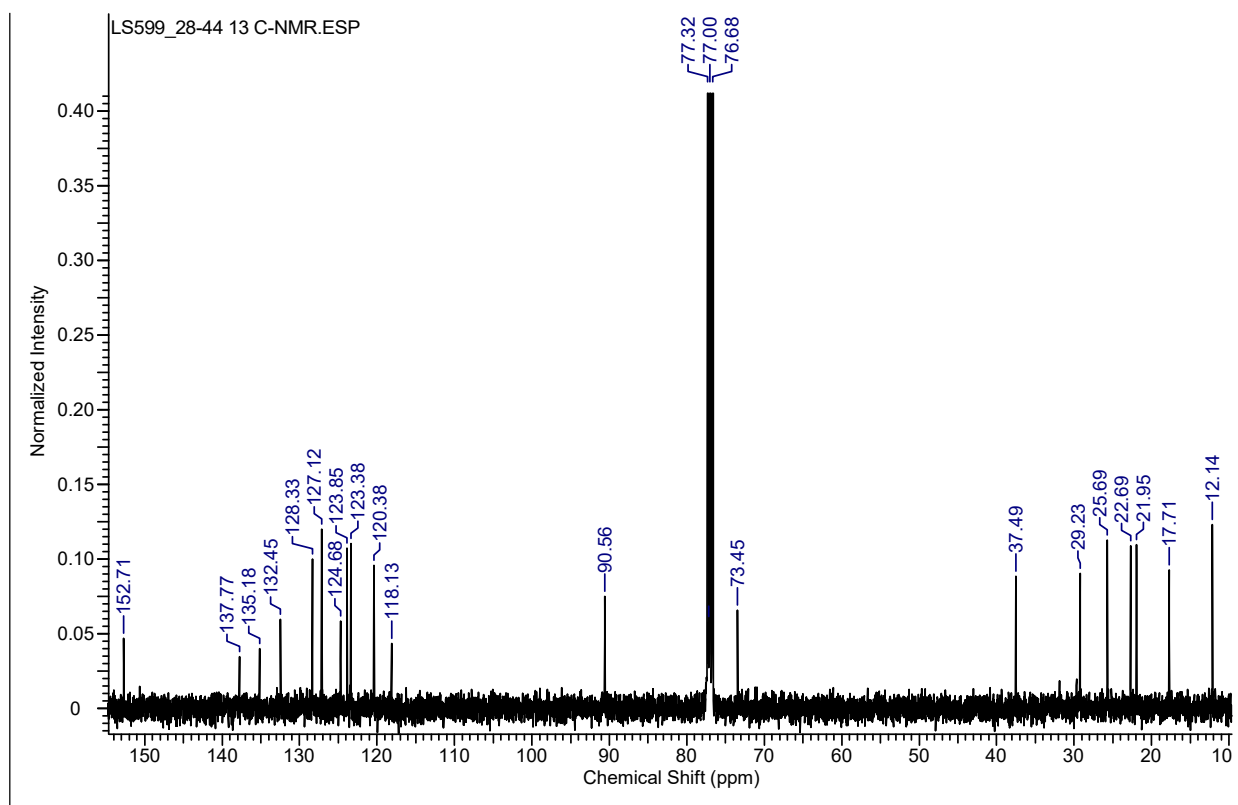


Abb. 24: ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum von Geranylaurachin A (**322**); Synthese mit D(-)-DET

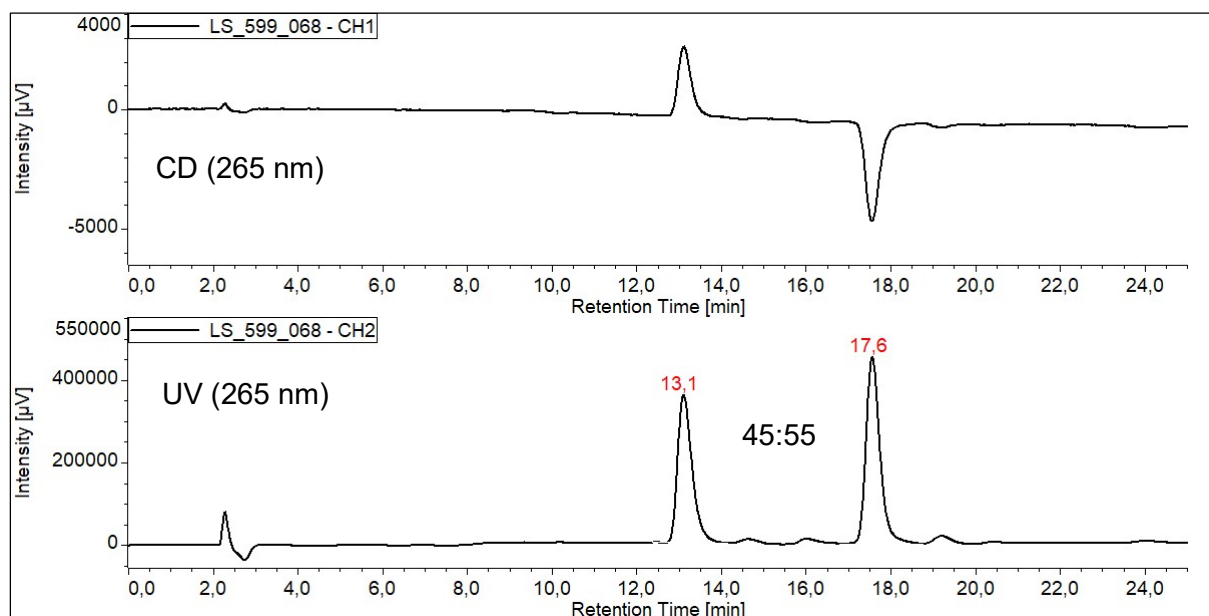
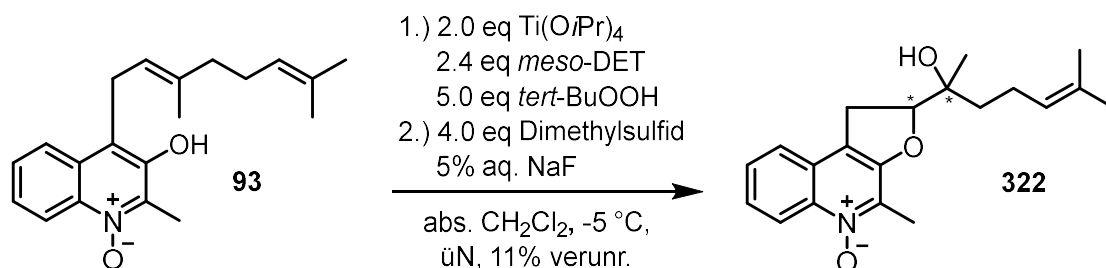


Abb. 25: Geranyl-Aurachin A, D(-)-DET, Methode 2: Cellulose 1, 265 nm
oberes Bild: HPLC-CD-Spur, unteres Bild: HPLC-UV-Chromatogramm

Mit einem Enantiomerenverhältnis von 45:55 (10% ee) liegt das Geranylaurachin A (**322**) ebenfalls geringfügig enantiomeren-angereichert vor. Die Retentionszeiten sind identisch zu denen bei der Sharpless Reaktion mit L-(+)-DET (siehe Abb. 23). Immerhin werden mit den beiden Tartraten die entgegengesetzten Enantiomere leicht bevorzugt.

Um die Stereoselektivität durch die Tartrate weiter zu überprüfen, wurde das *meso*-DET synthetisiert und eingesetzt. *Meso*-Verbindungen sind achirale Moleküle. In der Sharpless Epoxidierung kann somit keine chirale Information übertragen werden. Aus diesem Grund muss unter diesen Reaktionsbedingungen das racemische Geranylaurachin A (**322**) gebildet werden.



Schema 162: Geranylaurachin A (**322**) Synthese unter Sharpless Bedingungen mit *meso*-DET

Die Retentionszeiten sind in Abb. 26 leicht nach hinten verschoben, da hier eine andere Gradienteneinstellung des Lösemittels gewählt wurde. Entscheidend ist jedoch, dass die beiden Peaks, die in der HPLC-CD-Spur entgegengesetzten Ausschläge zeigen, im HPLC-UV-Chromatogramm im Verhältnis 50:50 vorliegen. Somit handelt es sich um eine racemische Mischung. Die Retentionszeiten der beiden Peaks im HPLC-UV-Chromatogramm sind, um denselben Faktor zu höheren Retentionszeiten verschoben. Dies spricht für die gleichen Substanzen wie bei den Reaktionen mit L(+)-DET und D(-)-DET. Bei dem Peak, der im Chromatogramm bei einer Retentionszeit von 18 Minuten erscheint handelt es sich um eine Verunreinigung, die nicht näher charakterisiert wurde.

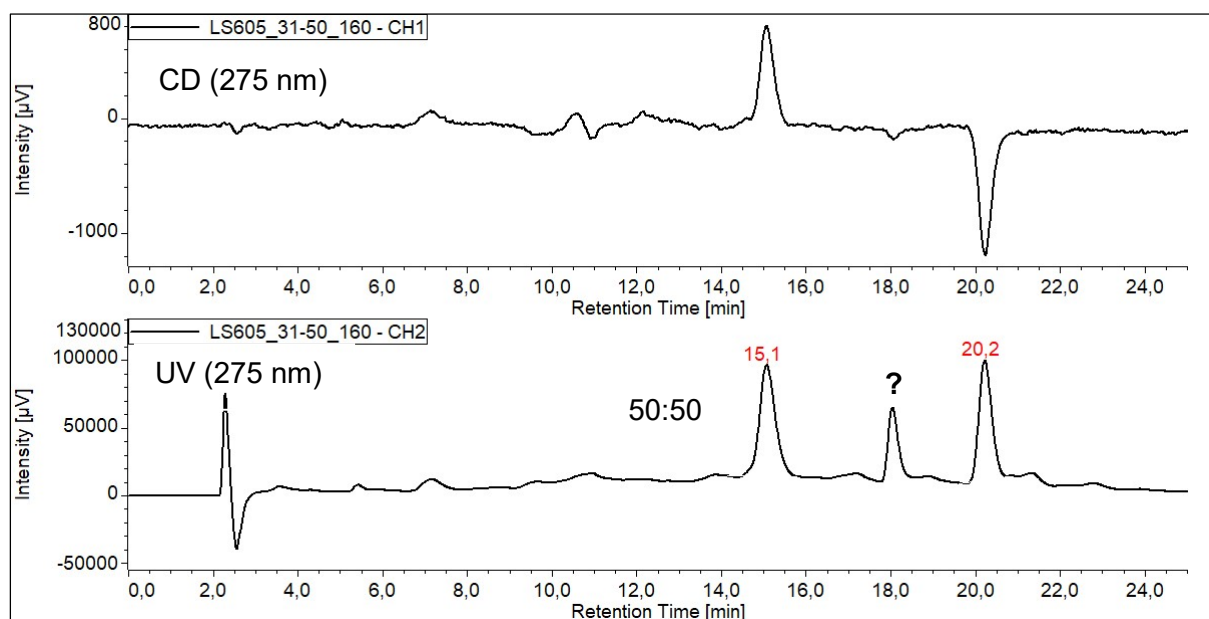
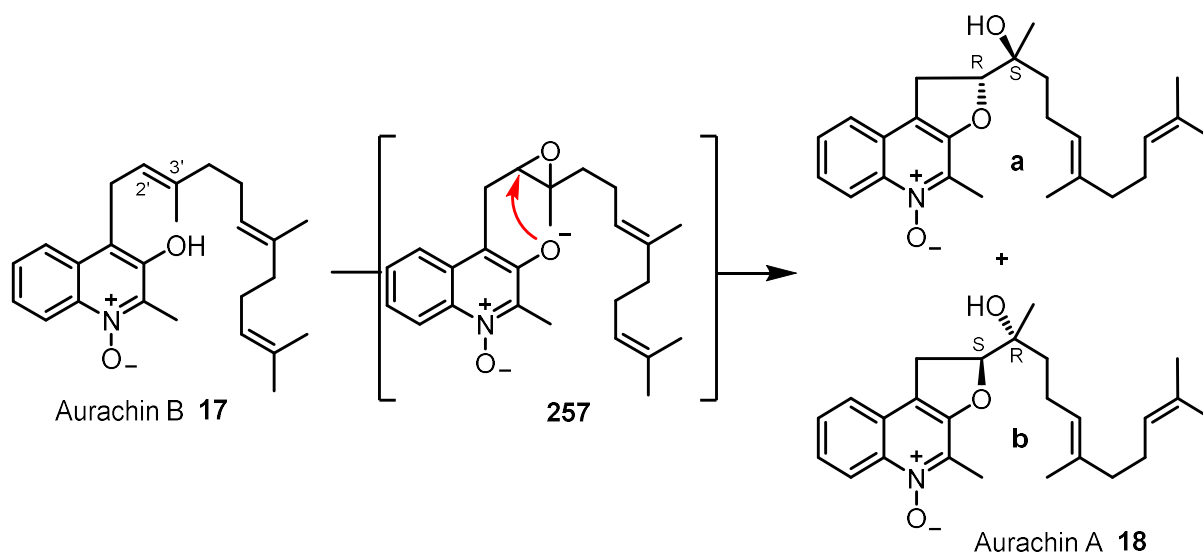


Abb. 26: Geranyl-Aurachin A, *meso*-DET, Methode 1: Cellulose 1, 275 nm
 oberes Bild: HPLC-CD-Spur, unteres Bild: HPLC-UV-Chromatogramm

Zusammenfassend gilt, dass sich trotz chiraler Information durch das L-(+)- bzw. D-(-)-DET in den Reaktionsbedingungen beide Enantiomere **322a** und **322b** nur wenig selektiv bilden. Das war allerdings so durchaus zu erwarten, da bei den Versuchsprotokollen (siehe Kapitel 2.10) die Substanzen mit ähnlichem Substitutionsmuster unter Sharpless-Bedingungen umgesetzt, ein racemisches Produktgemisch entstand. Da das Muster mit der Doppelbindung in Position 2' und der Hydroxylgruppe am aromatischen Ringsystem bei Geranylaurachin B (**93**) identisch zur Literatur war, wurde auch hier ein racemisches Produktgemisch erwartet. Positiv zu bewerten ist jedoch, dass selektiv die Doppelbindung in Position 2' epoxidiert wurde und somit weitere Nebenprodukte vermieden wurden. Das ist die eigentliche „Aufgabe“ der Sharpless-Bedingungen in diesem speziellen Fall.

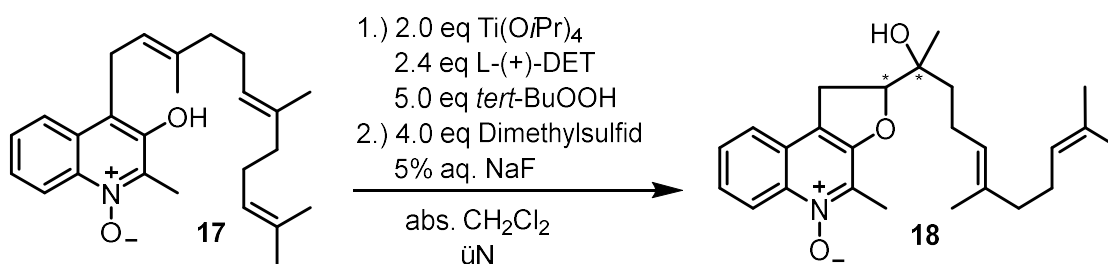
4.10 Synthese von Aurachin A

Die für das Geranylaurachin A (**322**) optimierten Reaktionsbedingungen der Sharpless Reaktion wurden nun auf die Naturstoffsynthese übertragen. Teilweise wurden die Reaktionen auch parallel durchgeführt.



Schema 163: Aurachin A (**18**) Synthese

Da die Ausbeuten bei der Geranylaurachin A (**322**) Synthese unter 30% lagen und in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur stark schwankten, wurde auch bei der Aurachin A (**18**) Synthese die Reaktion mit L-(+)-DET bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Hier schwankten die Ausbeuten zwischen 20 und 30% (siehe Tabelle 52)



Schema 164: Aurachin A (**18**) Synthese unter Sharpless Bedingungen mit L-(+)-DET ^[185],
^{[186],[187]}

Tabelle 52: Reaktionstemperaturen der Sharplessreaktion mit den dazugehörigen Ausbeuten

Eintrag	Temperatur	Ausbeute
1	5 °C → RT üN	22%
2	5 °C üN	24% leicht verunreinigt
3	0 °C üN	19% leicht verunreinigt
4	−5 °C üN	26-27% leicht verunreinigt
5	−10 °C üN	28% verunreinigt
6	−23 °C üN	10-39%

Wie bei Geranylaurachin A (**322**) erfolgte auch hier die Charakterisierung der Substanz über NMR-Spektroskopie sowie über eine HPLC-CD-Analyse. Das ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum des mit L-(+)-DET hergestellten Aurachins A (**18**) stimmt mit denen des isolierten Naturstoffs^[21] und mit denen des von Fukuyama *et al.*^[67] synthetisierten racemischen Aurachins A (**18**) überein. Durch Analyse der NMR Spektren alleine kann nur die Aussage getroffen werden, dass die Aurachin A (**18**) Synthese über Sharpless Bedingungen erfolgreich war und selektiv die 2' Doppelbindung epoxidiert wurde und der Ringschluss zum Dihydrofuranring funktionierte. Durch hochauflösende Massenspektrometrie wurde das Ergebnis bestätigt.

Die spektroskopischen Daten sind in Tabelle 53 aufgeführt. Die Zuordnung der Signale erfolgte an Hand von 2D-NMR-Experimenten. Für eine bessere Übersicht ist die Nummerierung der Atome in Abb. 27 dargestellt.

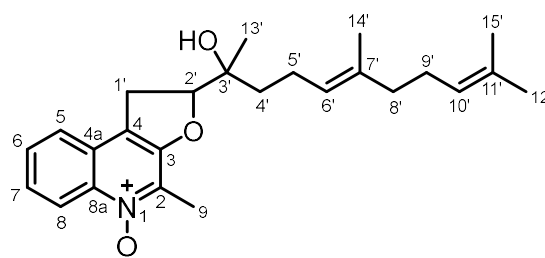


Abb. 27: Nummerierung der Atome von Aurachin A (**18**)

Tabelle 53: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des synthetisierten mit dem isolierten Aurachin A (**18**) (synthetisch 400 bzw. 100 MHz, CDCl_3)

Position	δ H [ppm], J [Hz] synthetisch	δ H [ppm], J [Hz] isoliert ^[21]	δ C [ppm] synthetisch	δ C [ppm] isoliert ^[21]
1 (<i>N</i> -Oxid)	–	–	–	–
2	–	–	135.1	135.0
3	–	–	152.7	152.9
4	–	–	117.9	117.7
4a	–	–	124.7	124.7
5	7.54, m	7.55, m	123.4	123.3
6	7.54, m	7.55, m	127.1	126.8
7	7.54, m	7.55, m	128.3	128.2
8	8.66, m	8.66, dd	120.4	120.4
8a	–	–	137.8	137.8
9	2.59, s	2.61, s	12.1	12.0
1'-Ha	3.55, dd, $J = 16.5$, 8.8	3.54, dd, $J = 17.0$, 8.2	29.2	29.2
1'-Hb	3.43, dd, $J = 16.4$, 9.9	3.39, dd, $J = 17.0$, 9.8	29.2	29.2
2'	4.93, dd, $J = 9.3$, 9.3	4.90, dd, $J = 9.8$, 8.2	90.5	90.6
3'	–	–	73.5	73.3
4'	1.99, m	1.62, m	37.6	38.1
5'	1.99, m	2.16, m	21.9	22.0
6'	5.15, m	5.14, tqt, $J = 6.5$, 1.2	123.7	123.9
7'	–	–	136.1	135.9
8'	1.99, m	2.00, br. t, $J = \text{ca. } 7$	39.7	39.7
9'	1.99, m	2.07, br. q, $J = \text{ca. } 7$	26.6	26.7
10'	5.08, m	5.08, tqq, $J = 7.0$, ca. 1.3, 1.3	124.1	124.2
11'	–	–	131.5	131.4
12'	1.68, s	1.66, br. s	25.7	25.6
13'	1.39, s	1.34, s	22.7	22.5
14'	1.66, s	1.63, br. s	16.1	16.0
15'	1.61, s	1.58, br. s	17.7	17.6

Die NMR-Daten des von mir synthetisierten Aurachins A (**18**) stimmen ebenfalls mit den NMR-Daten des von Fukuyama *et al.* hergestellten Aurachins A (**18**) überein.^[67]

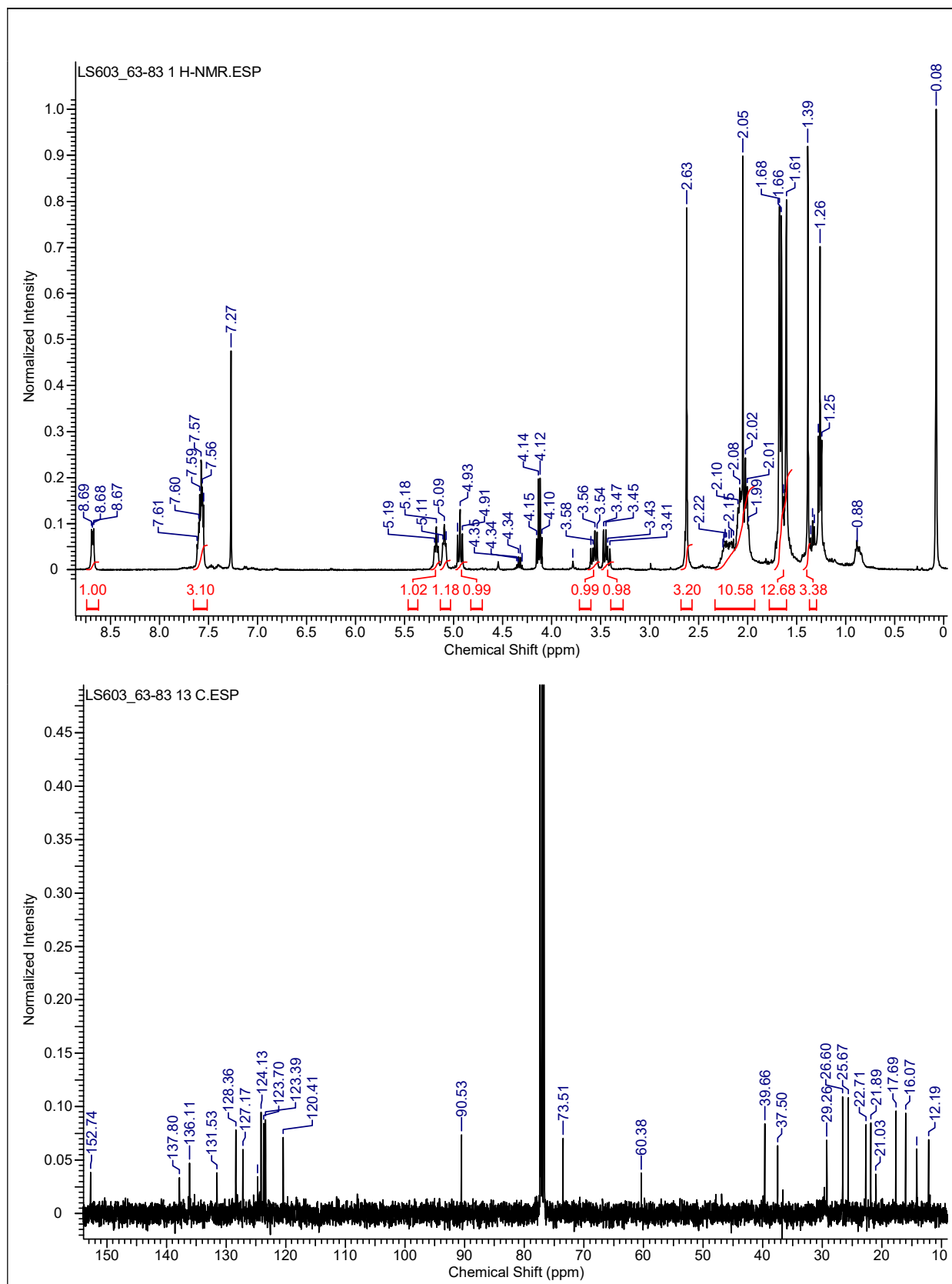


Abb. 28: ¹H und ¹³C-NMR Spektrum des Aurachins A (**18**); Synthese mit L-(+)-DET

Um Aussagen zur Stereoselektivität treffen zu können wurden HPLC-CD- und HPLC-UV-Chromatogramme gemessen. In der HPLC-CD-Spur wurden zwei Peaks mit entgegengesetztem Ausschlag erhalten, die für die beiden Enantiomeren **18a** und **18b** sprechen. Im HPLC-UV-

Chromatogramm konnte auf chiraler Säule ein Verhältnis von 53:47 (6% ee) bestimmt werden, so dass von einer geringfügigen Enantioselektivität gesprochen werden kann.

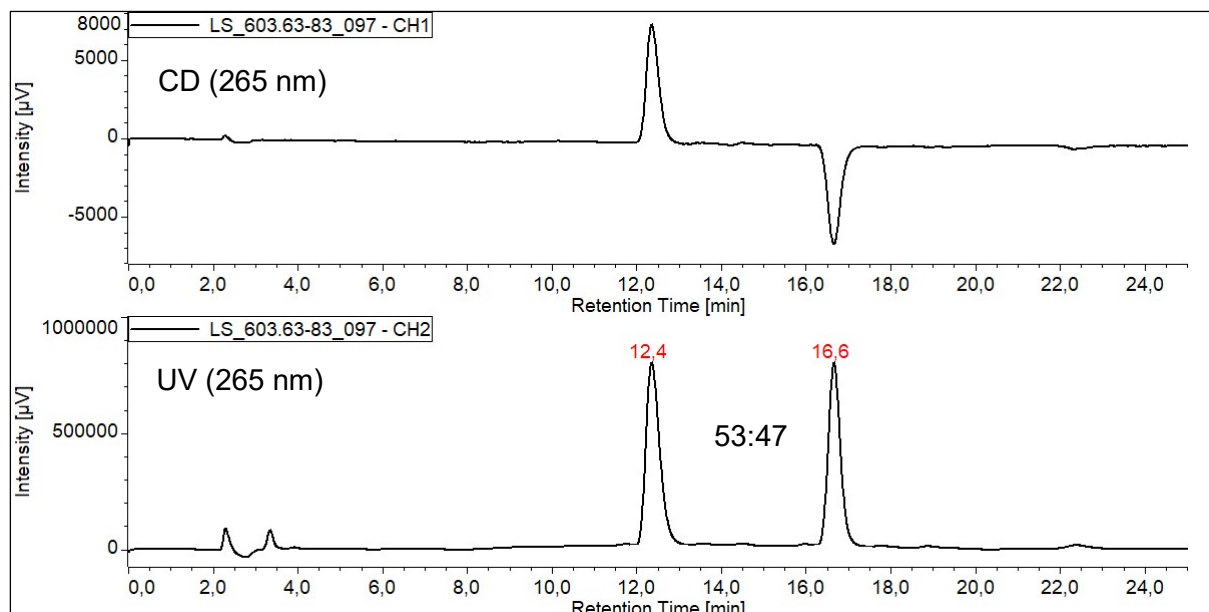
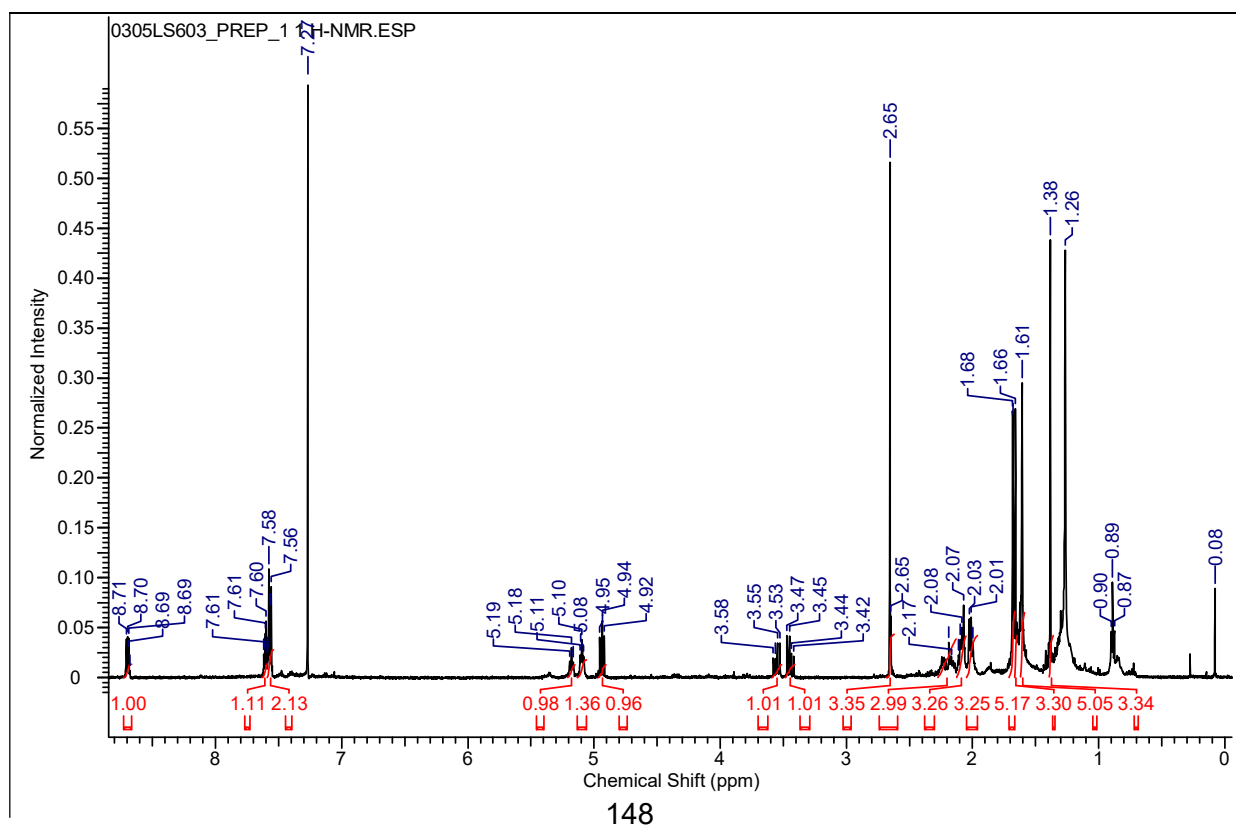


Abb. 29: Aurachin A, L-(+)-DET, Methode 2: Cellulose 1, 265 nm
Oberes Bild: HPLC-CD-Spur, unteres Bild: HPLC-UV-Chromatogramm

Über Präparative Chirale HPLC wurden beide Peaks voneinander getrennt. Dadurch konnten von beiden Substanzen getrennte ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren aufgenommen werden. Da sowohl die ^1H - als auch die ^{13}C -Spektren der beiden Substanzen identisch sind, wurde belegt, dass es sich bei den Substanzen der beiden Peaks um die Enantiomere **18a** und **18b** handelt.



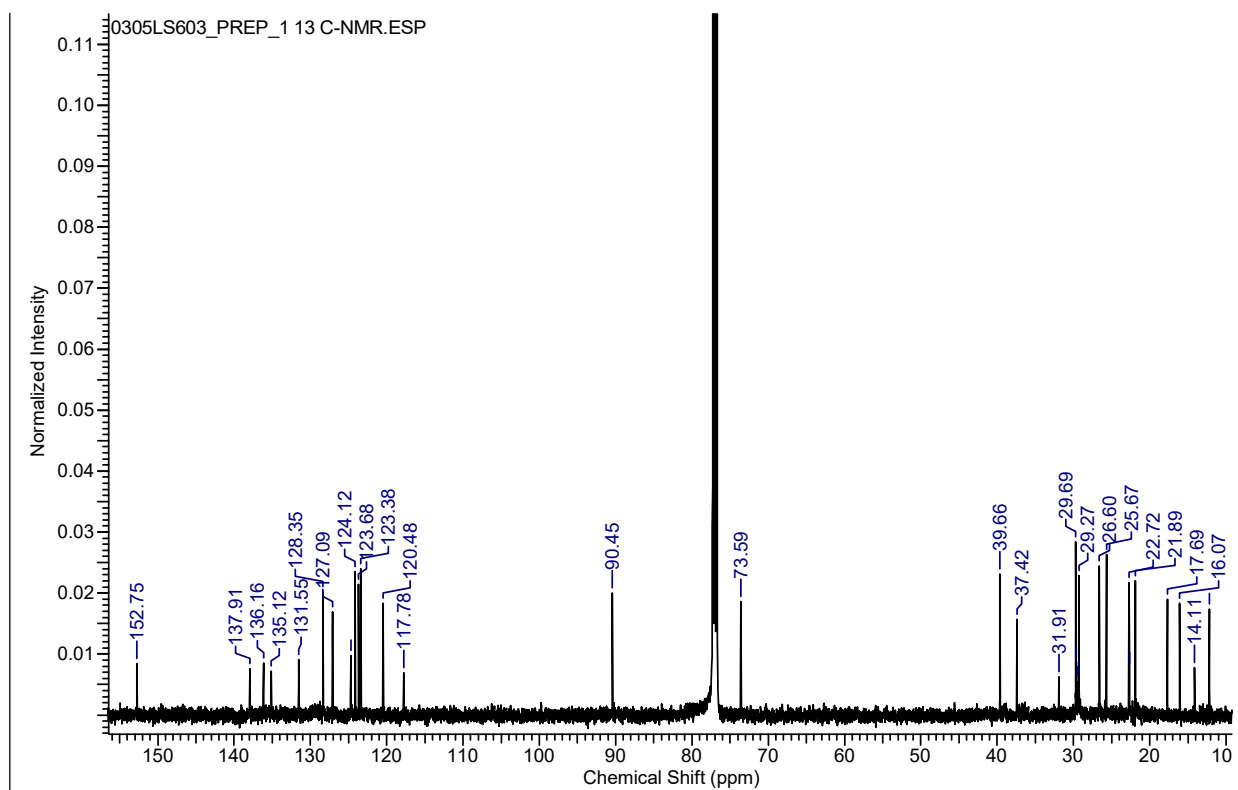
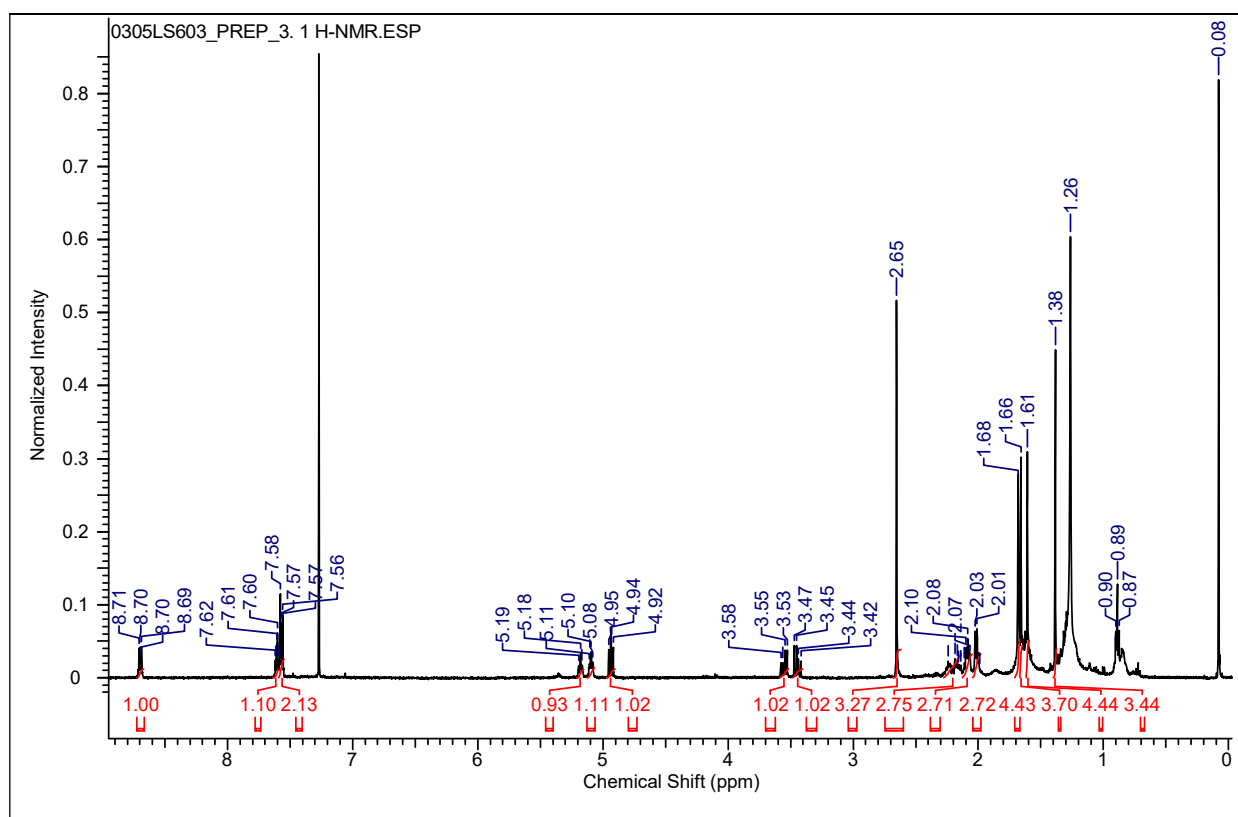


Abb. 30: ^1H - und ^{13}C - NMR Spektrum des Peaks mit der Retentionszeit von 12,4 min.



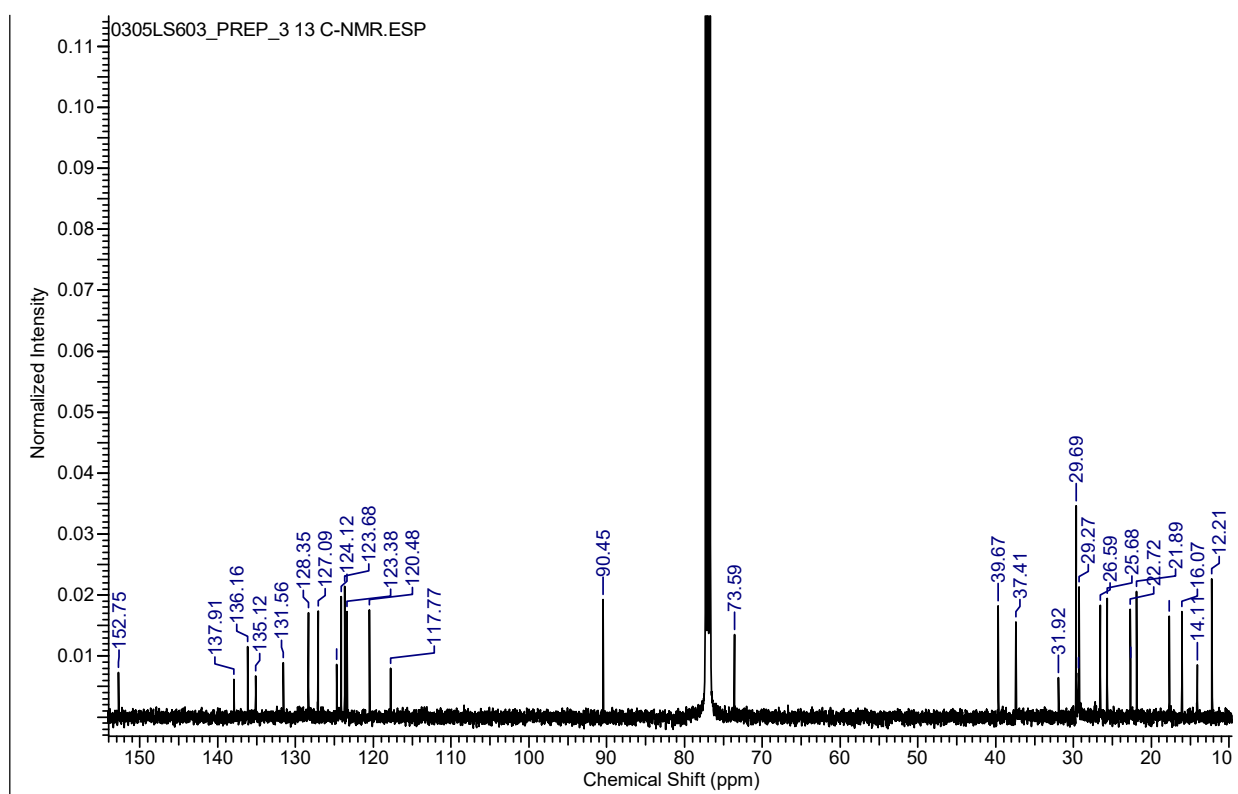
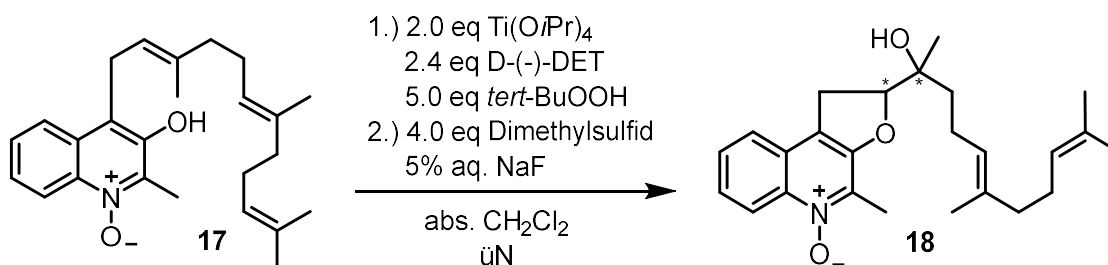


Abb. 31: ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum des Peaks mit der Retentionszeit von 16,6 min.

Wie bereits im vorherigen Kapitel wurden auch hier Testreaktionen mit dem D-(-)-DET durchgeführt, um zu überprüfen ob sich die Enantioselektivität umkehrt.



Schema 165: Aurachin A (**18**) Synthese unter Sharpless Bedingungen mit D-(-)-DET

Tabelle 54: Reaktionstemperaturen der Sharplessreaktion mit den dazugehörigen Ausbeuten

Eintrag	Temperatur	Ausbeute
1	-5 °C üN	31%
2	-23 °C üN	5 -11 %

Auch bei der Aurachin A (**18**) Synthese mit D-(-)-DET stimmen die ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren mit den literaturbekannten Spektren überein.

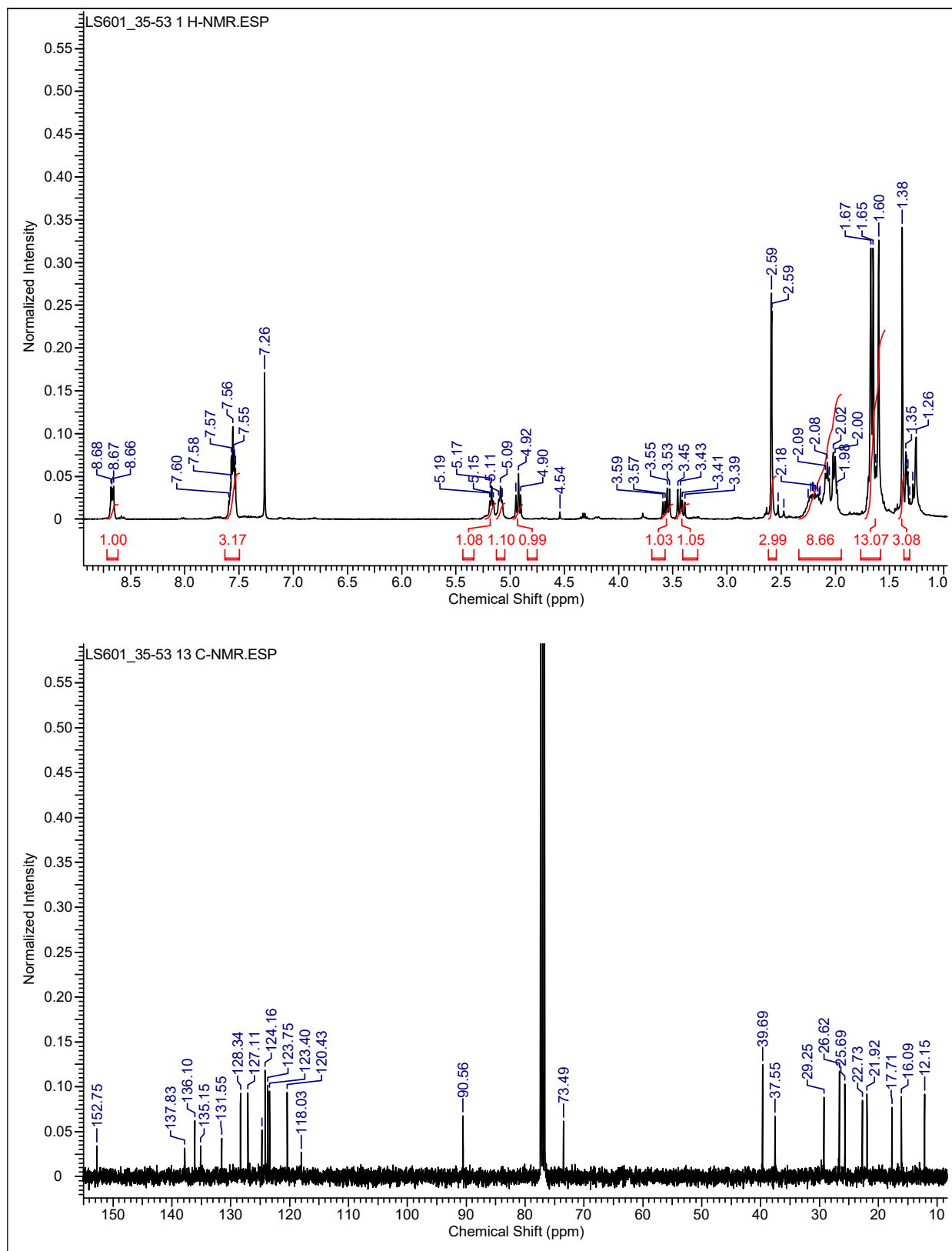


Abb. 32: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum des Aurachins A (**18**); Synthese mit D-(-)-DET

In der HPLC-CD-Spur sind wie bereits bei den vorherigen Chromatogrammen zwei entgegengesetzt ausschlagende Peaks zu erkennen, die im HPLC-UV-Chromatogramm in einem

Verhältnis von 47:53 (6% ee) vorliegen. Um zu belegen, dass es sich dabei um die beiden Enantiomere handelt wurde eine Präparative HPLC Trennung auf chiraler Säule durchgeführt.

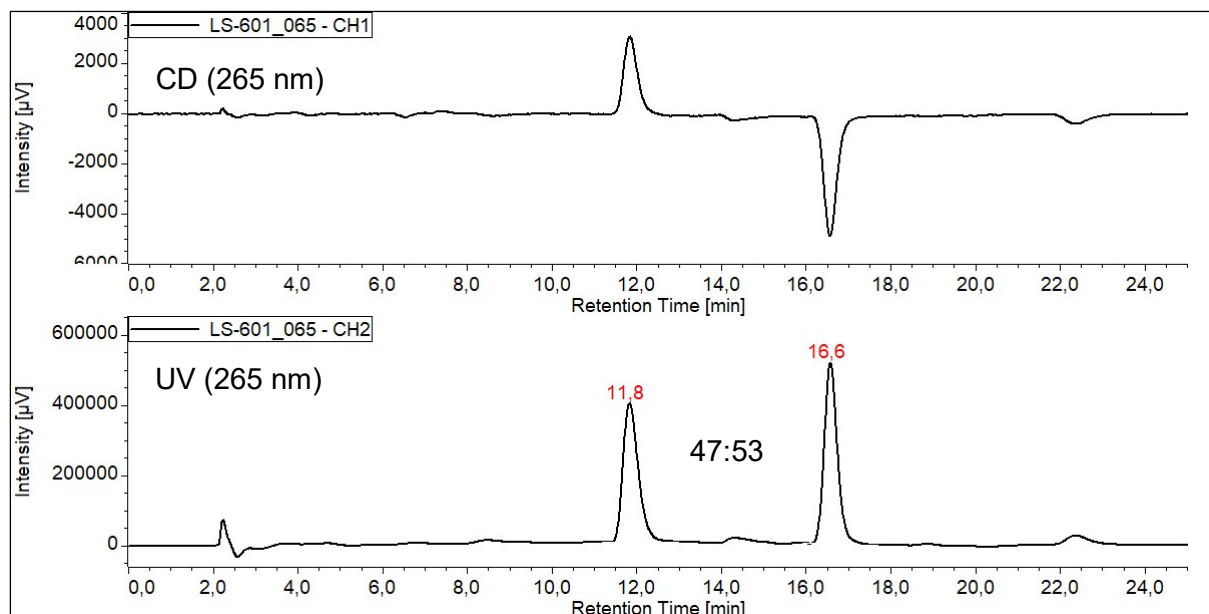


Abb. 33: Aurachin A, D-(-)DET, Methode 2: Cellulose 1, 265 nm
Oberes Bild: HPLC-CD-Spur, unteres Bild: HPLC-UV-Chromatogramm

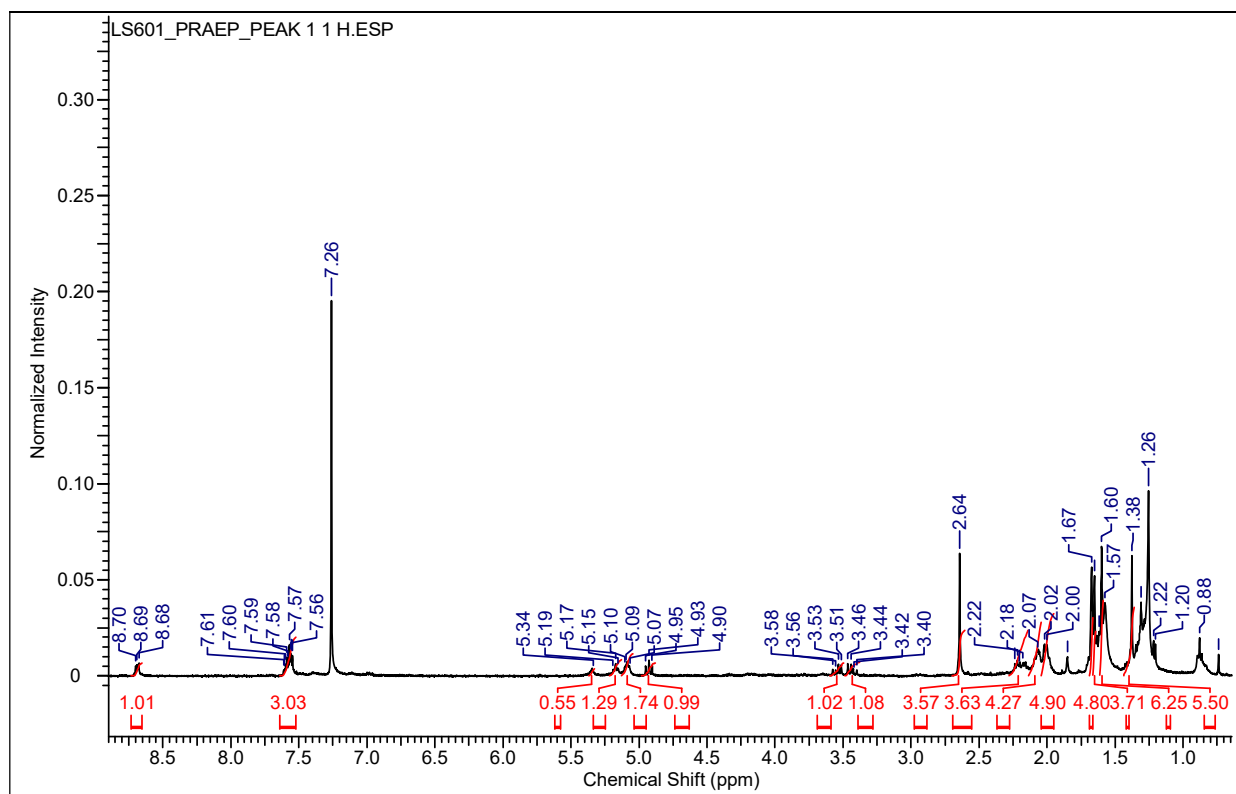


Abb. 34: ¹H-NMR Spektrum des Peaks mit der Retentionszeit von 11,8 min.

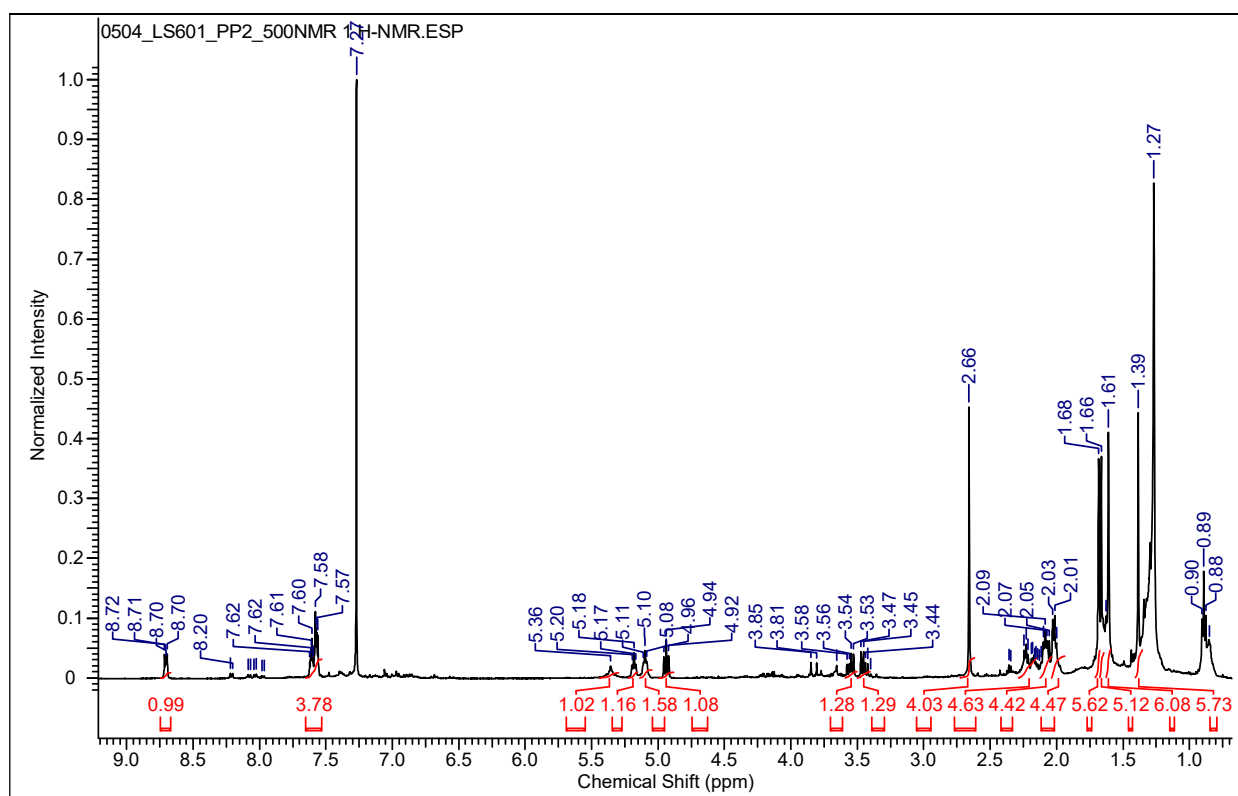
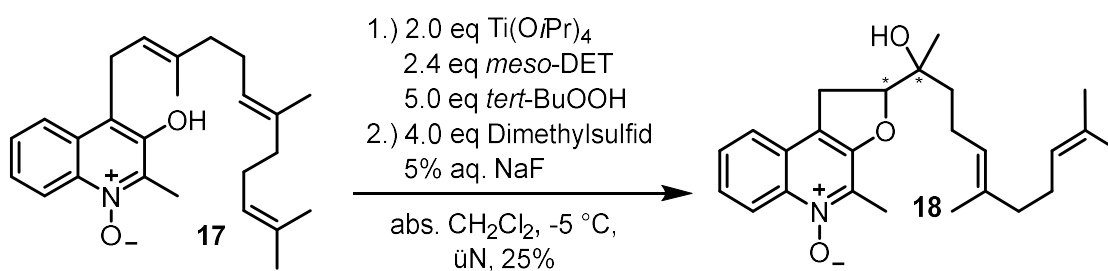


Abb. 35: ^1H -NMR Spektrum des Peaks mit der Retentionszeit von 16,6 min.

Werden die beiden ^1H -NMR Spektren der beiden Peaks miteinander verglichen, ist zu erkennen, dass sie identisch sind und es sich somit bei den beiden Substanzen, um die beiden enantiomeren Aurachine A (**18a**) und (**18b**) handelt. Immerhin werden auch bei Aurachin A (**18**) mit den beiden Tartraten die entgegengesetzten Enantiomere leicht bevorzugt.

Um die bisherige geringfügige Stereoselektion durch die Tartrate weiter zu überprüfen wurde auch bei Aurachin A (**18**) der Versuch mit dem *meso*-DET durchgeführt.



Schema 166: Aurachin A (**18**) Synthese mit unter Sharpless Bedingungen *meso*-DET

Auch bei der Aurachin A (**18**) Synthese mit *meso*-DET stimmen die ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren mit den literaturbekannten Spektren überein.

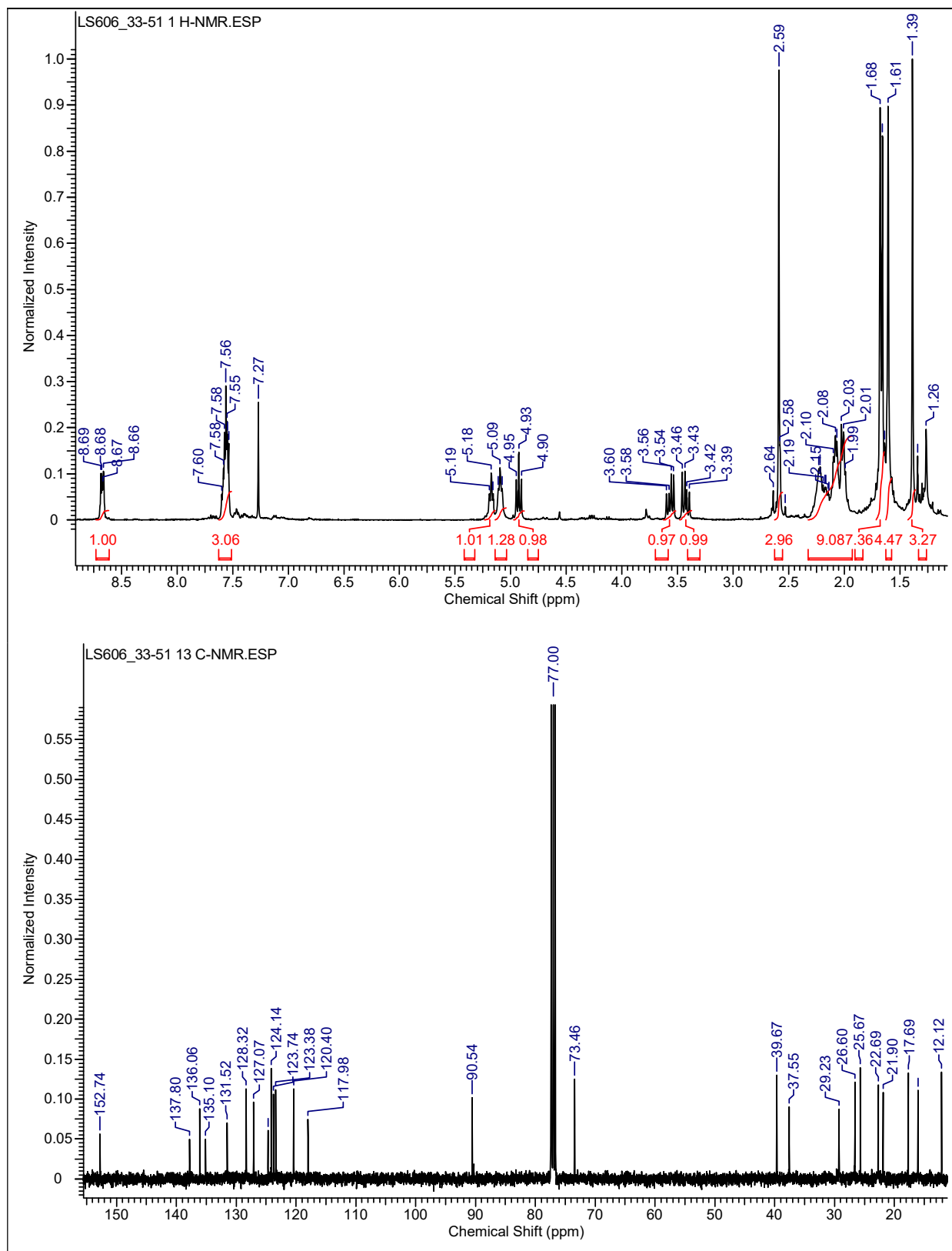


Abb. 36: ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum des Aurachins A (**18**); Synthese mit *meso*-DET

Die Retentionszeiten sind leicht nach hinten verschoben, da sich die Laufmittelzusammensetzung des Gradienten im Vergleich zu den ersten beiden Reaktionen geringfügig verändert

hatte. Ansonsten werden auch hier die beiden entgegengesetzt ausschlagenden Peaks in der HPLC-CD-Spur erhalten, die ein Verhältnis von 1:1 im HPLC-UV-Chromatogramm aufweisen.

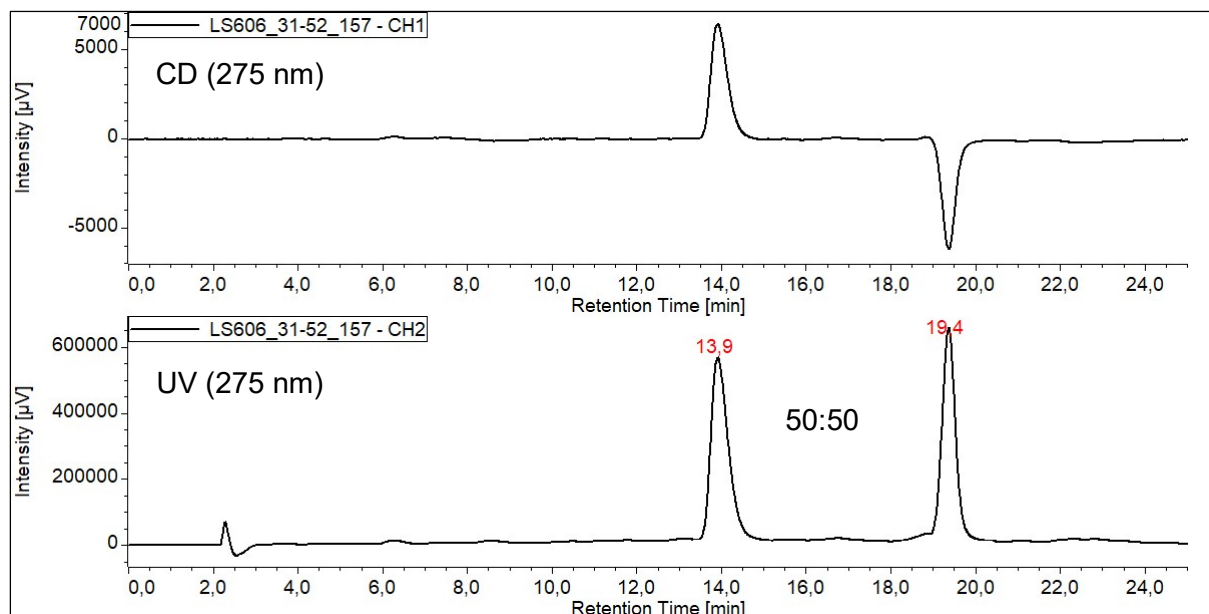


Abb. 37: Aurachin A, meso-DET, Methode 1: Cellulose 1, 275 nm

Oberes Bild: HPLC-CD-Chromatogramm, unteres Bild: HPLC-UV-Chromatogramm

Zusammenfassend gilt auch hier, dass sich die beiden Enantiomere des Aurachins A (**18**) nur wenig selektiv bilden, trotz Verwendung des chiralen Hilfsreagenzes DET. Dies war allerdings so durchaus zu erwarten (siehe Kapitel 2.10). Wie auch bei Geranylaurachin A (**322**) wird selektiv nur die Doppelbindung in Position 2' epoxidiert, so dass keine weiteren Nebenprodukte entstehen. Dies ist die eigentliche Aufgabe der Sharpless-Bedingungen in diesem speziellen Fall.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Da die Suzuki-Kupplung zwischen dem Heterocyclus und der Seitenkette bei der Aurachin D (**15**) Synthese in der Dissertation von Lisa Dejon und der Aurachin B (**17**) Synthese in der Bachelorarbeit von Lisa Biondo nicht zielführend waren, wurde diese Thematik in dieser Dissertation grundlegend untersucht, mit einer entsprechenden systematischen Herangehensweise.

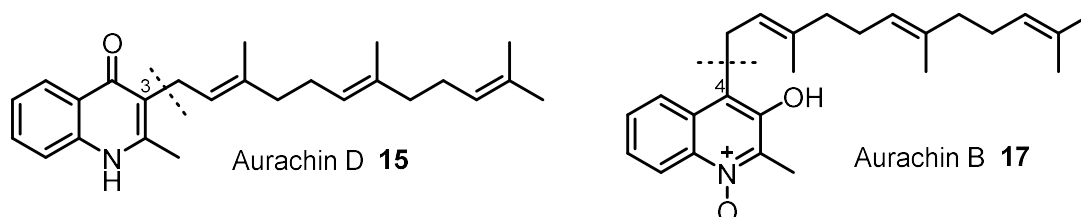
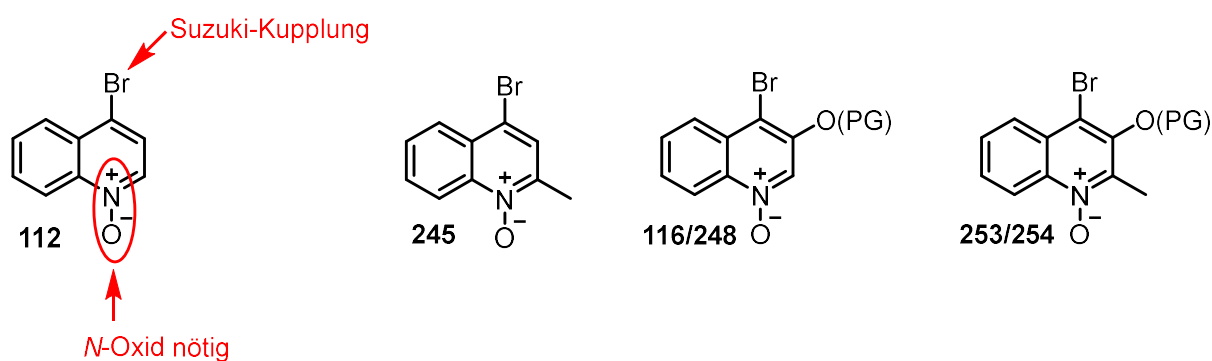


Abb. 38: Aurachin D (**15**) und Aurachin B (**18**)

Aus diesem Grund wurde, wie bereits in meiner Masterarbeit, zunächst mit dem unsubstituierten Chinolin-*N*-oxidsystem gearbeitet, um nacheinander den Einfluss der Methylgruppe in Position 2 und der Hydroxygruppe in Position 3 auf die Suzuki-Kupplung zu untersuchen. Bei dieser systematischen Herangehensweise wurden zuerst die beiden Modellschubstanzen Typ 1 **245** und Typ 2 **248** entwickelt, wobei bei späteren Testungsreaktionen das vollständige Substitutionsmuster **254** vorliegt.

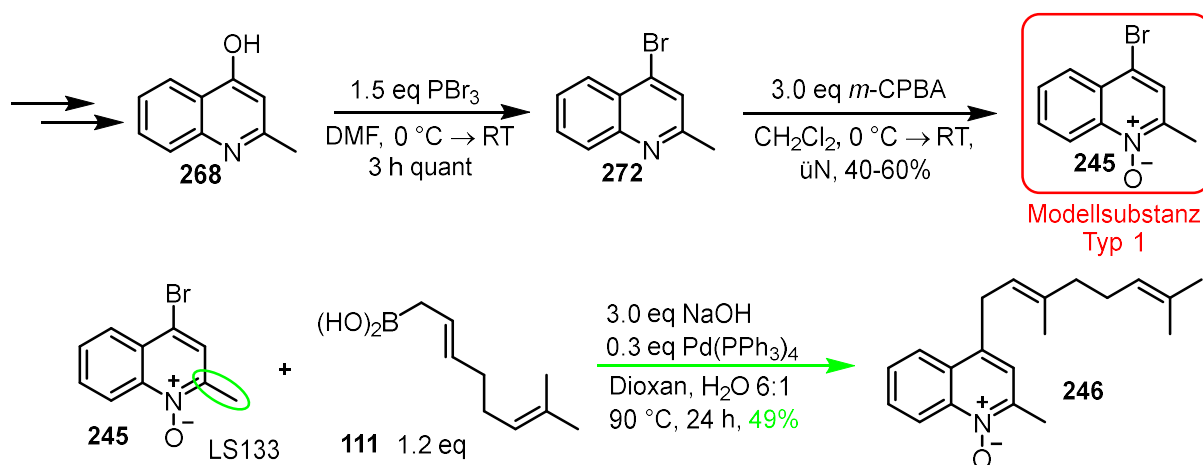
Masterarbeit



Schema 167: Modellschubstanzen aus Masterarbeit (**112**), Typ 1 (**245**), Typ 2 (OH- \triangleq **116**; OPG- \triangleq **248**), Precursor für die Naturstoffsynthese (OH- \triangleq **253**; OPG- **254**)

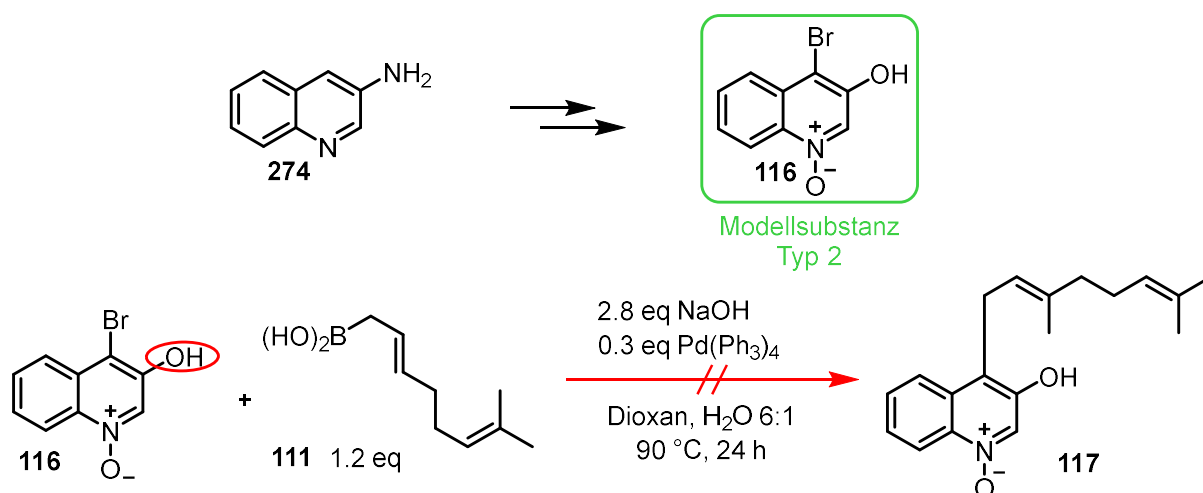
5.1 Modellsubstanzen Typ 1 und Typ 2

Der Modellschubstanz Typ 1 **245** enthält als Substituenten die Methylgruppe in Position 2 am Chinolingerüst. Durch Bromierung von **268** und *N*-Oxidation wird Modellschubstanz Typ 1 **245** hergestellt. Mit **245** wurde die Suzuki-Kupplung mit der Geranylboronsäure (**111**) zu **246** optimiert. Die Suzuki-Kupplung liefert mit 49% eine gute Ausbeute. Wird dieser Wert mit den Ergebnissen der Vorarbeiten aus meiner Masterarbeit^[64] verglichen, beeinflusst die Methylgruppe die Suzuki-Kupplung positiv.



Schema 168: Synthese der Modellschubstanz Typ 1 **245** und anschließende Suzuki-Kupplung

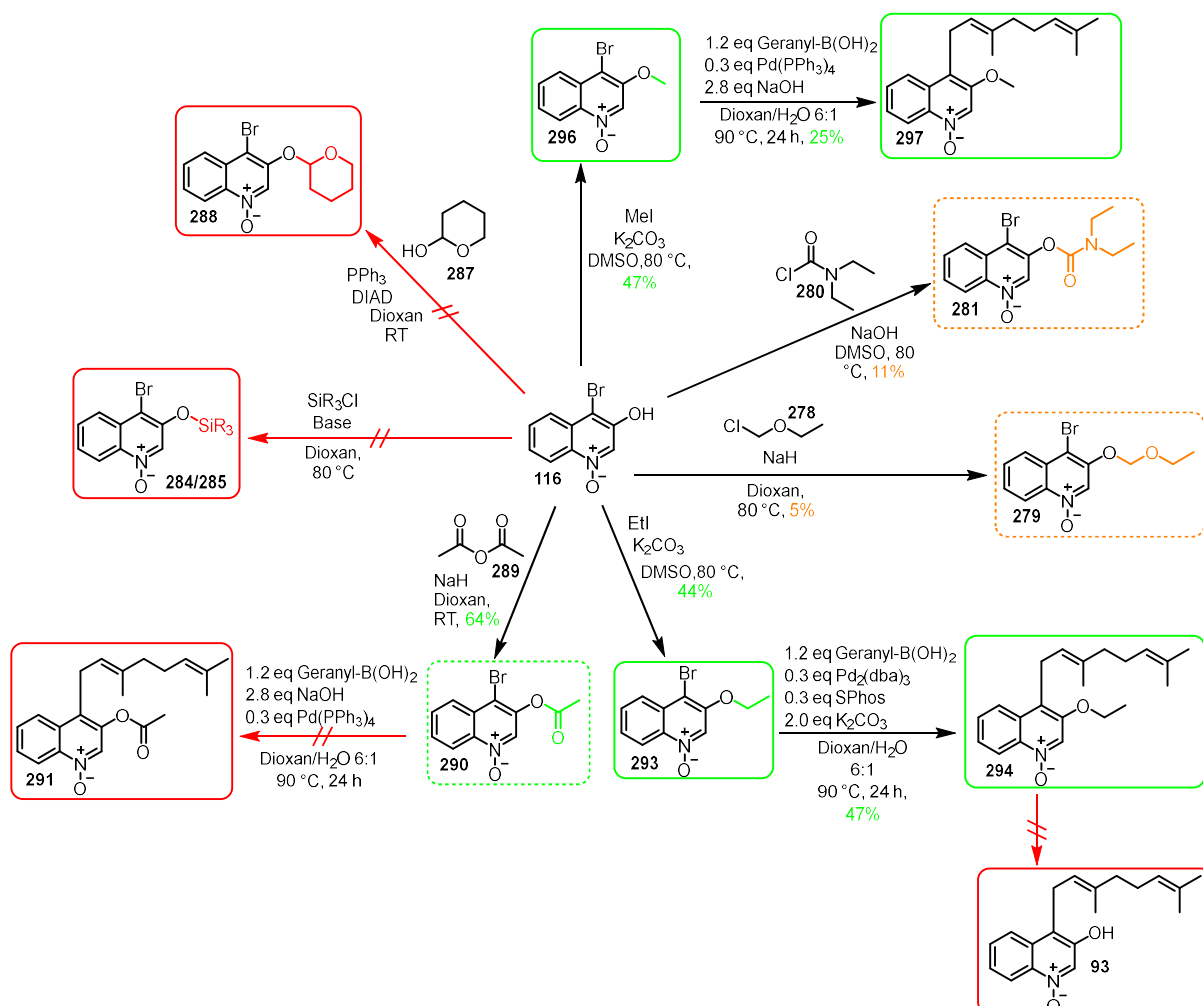
Die Modellschubstanz Typ 2 (**116**) wurde in einer dreistufigen Synthesesequenz ausgehen von 3-Aminochinolin (**274**) dargestellt. In Gegenwart der freien Hydroxylgruppe kommt es jedoch nicht zur Produktbildung bei der anschließenden Suzuki-Kupplung.



Schema 169: Synthese der Modellschubstanz Typ 2 **116** und anschließende Suzuki-Kupplung

Aus diesem Grund wurden im nächsten Schritt verschiedene Schutzgruppen eingeführt. Die Anforderungen sind folgende: Einführung und Abspaltung in guten Ausbeuten und kompatibel mit den basischen Suzuki-Reaktionsbedingungen.

Die Silylschutzgruppen **284/285** bzw. die THP Schutzgruppe **288** ließen sich nicht einführen. Die EOM Schutzgruppe **279** und die Carbamoylschutzgruppe **281** ließen sich nur in so geringen Ausbeuten einführen, dass eine anschließende Suzuki-Kupplungen als nicht sinnvoll erachtet wird. Als nächstes wurde die Acetylschutzgruppe **290** mit 64% Ausbeute eingeführt. Da nach der Kupplungsreaktion kein Produkt isoliert wurde, liegt die Vermutung nahe, dass unter den basischen Reaktionsbedingungen die Acetylgruppe abgespalten wurde. Die letzten beiden getesteten Schutzgruppen gehören in die Klasse der Alkylgruppen. Es wurden sowohl die Methyl- **296** als auch die Ethylschutzgruppe **293** eingeführt. Die Ausbeuten liegen in beiden Fällen bei knapp 50%. Bei der Umsetzung von **296** mit dem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysator wird **297** mit 25% erhalten. Abspaltungsreaktionen für die Methylgruppe wurden in diesem Stadium nicht untersucht. Für die Suzuki-Kupplung mit **293** lieferte $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in Kombination mit SPhos mit 47% die beste Ausbeute. Trotz Anwendung verschiedener Methoden konnte die Ethylschutzgruppe nicht zu **93** abgespalten werden.



Schema 170: Einführung von Schutzgruppen in Position 3 und anschließende Suzuki-Kupplungen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Methylgruppe in Modellschubstanz Typ 1 **254** die Ausbeute der Suzuki-Kupplung im Positiven beeinflusst, während die Ausbeute der Suzuki-Kupplung bei Modellschubstanz Typ 2 **116** auch stark von der Schutzgruppe der Hydroxylgruppe abhängt. Da sich in der Naturstoffsynthese beide Substituenten (Methyl und Hydroxyl) am Chinolingerüst befinden, werden alle weiteren Optimierungsreaktionen auch mit dem entsprechenden Precursor durchgeführt. Denn auf diese Weise werden die sterischen und elektronischen Effekte im Zusammenspiel betrachtet.

5.2 Geranylaurachin B Synthese

Zunächst wurde aus Isatin (**36**) der Precursor **98** hergestellt, der sowohl die Hydroxygruppe in Position 3 wie auch die Methylgruppe in Position 2 enthält. Da auf dieser Stufe **98**, mit freier Hydroxylgruppe, eine *N*-Oxidation nicht möglich ist und für die Suzuki-Kupplung ohnehin eine Schutzgruppe benötigt wird, wurde zunächst die Schutzgruppe eingeführt und danach die *N*-Oxidation durchgeführt.

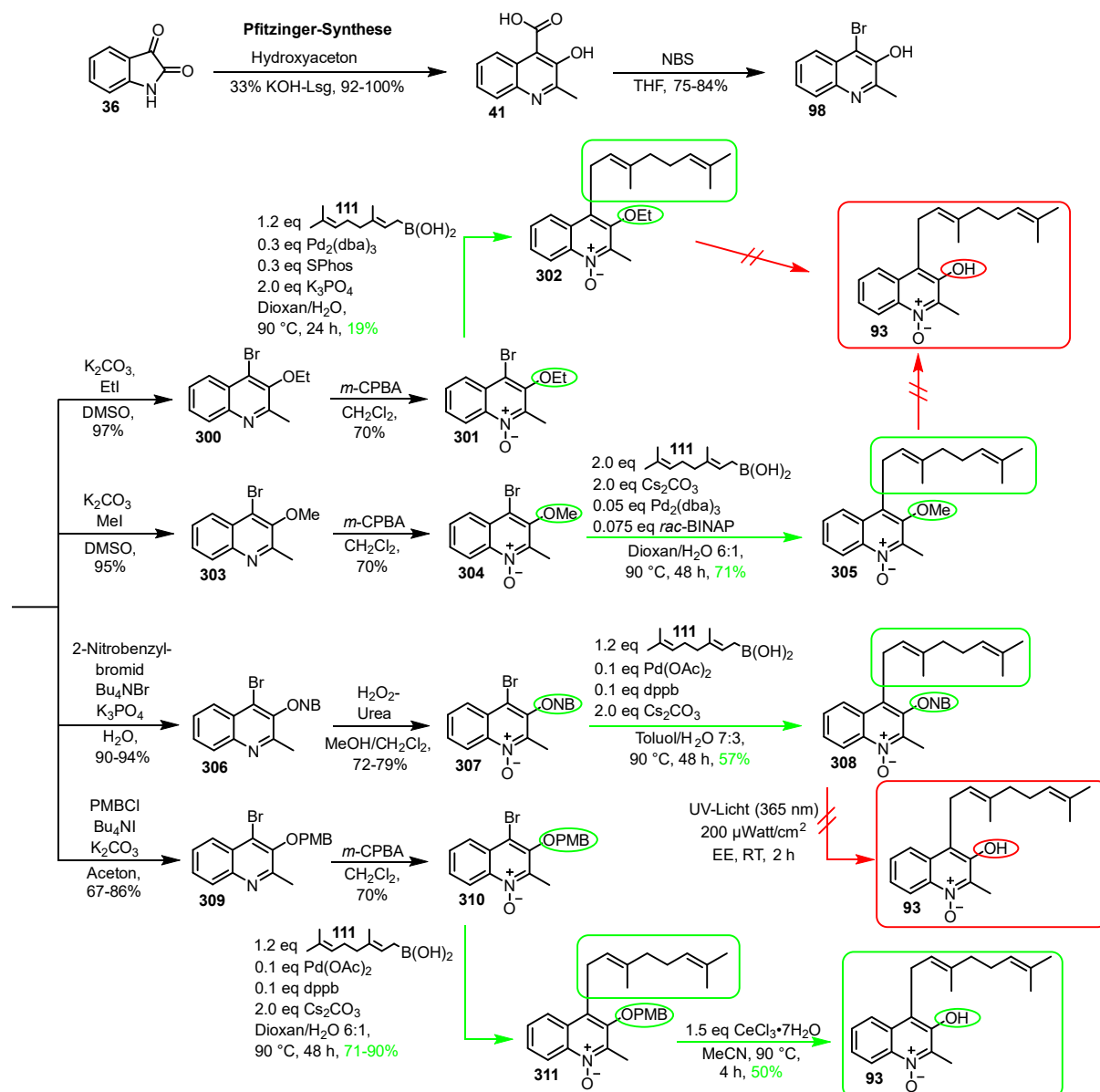
Mit dem ethylgeschützten Precursor **301** wurde die Suzuki-Kupplung mit Pd₂(dba)₃ und SPhos durchgeführt, also unter gleichen Bedingungen wie bei Modellschubstanz Typ 2 **116**. Jedoch kam es mit 19% für Produkt **302** zu einem massiven Ausbeuteneinbruch. Die Ethylgruppe ließ sich bereits bei Modellschubstanz Typ 2 **116** nicht mehr abspalten und zusammen mit der geringen Ausbeute im Kupplungsschritt wurde dazu keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

Beim methylgeschützten Chinolin-Precursor **304** wurde das Katalysator-Ligand System im Vergleich zur Modellschubstanz Typ 2 **116** auf Pd₂(dba)₃ und *rac*-BINAP umgestellt. Dies macht sich auch an der guten Ausbeute von 71% Produkt **305** bemerkbar. Allerdings lässt sich die Methylgruppe nicht mehr zu **93** abspalten, ohne dabei das Molekül zu zerstören. Aus diesem Grund wurde diese Strategie auch nicht weiter verfolgt.

In der nächsten Testreihe wurde die photolabile Nitrobenzylschutzgruppe (NP) **307** verwendet. Die Suzuki-Kupplung wurde mit Palladiumacetat und dppb als Ligand durchgeführt. Mit einer Ausbeute von 57% zählt dieses System nicht zu den top Favoriten, würde aber bei einer quantitativen Abspaltung der Schutzgruppe in Kauf genommen. Da die Abspaltung allerdings nicht das gewünschte Produkt **93** lieferte, wurde diese Strategie ebenfalls wieder verworfen.

Die nächste Variante basiert auf der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe (PMB). Unter den Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung wie bei der Nitrobenzylschutzgruppe (Pd(OAc)₂/dppb) ließen sich sehr gute Ergebnisse von 71-90% Ausbeute des Produktes **311** erzielen. Die Standardbedingungen zur Abspaltung von PMB-Ethern mittels DDQ blieben

erfolglos. Die PMB Gruppe konnte mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ mit einer Ausbeute von 50% abgespalten werden. Die Ausbeute von 50% für die Entschützungsreaktion nur moderat, aber momentan die beste Alternative.

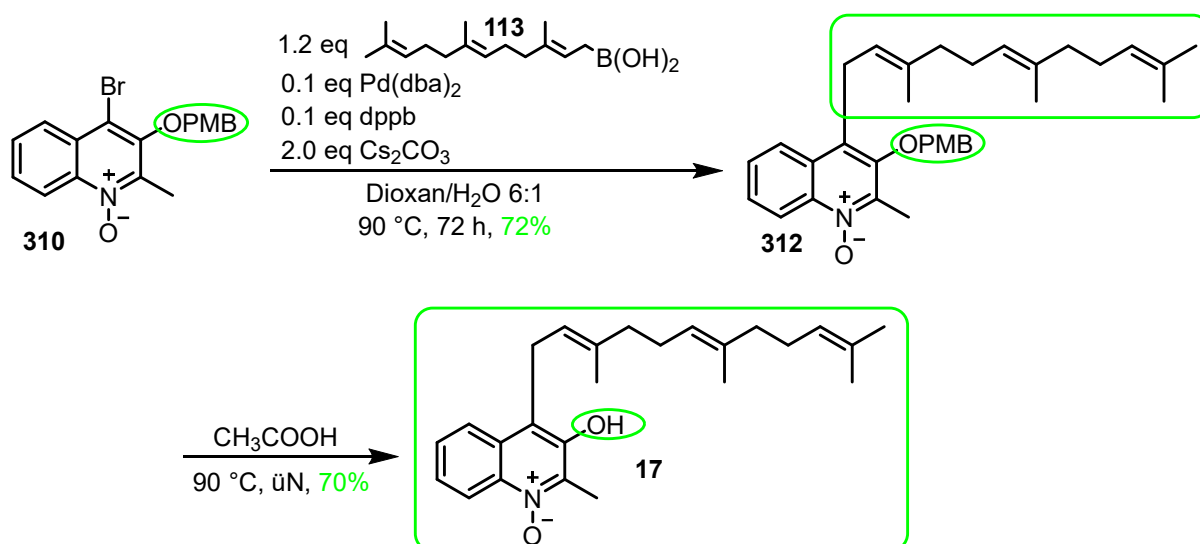


Schema 171: Synthese des Geranylaurachins B (93)

Da die Optimierungsreaktionen nun abgeschlossen sind, sollten diese Reaktionsbedingungen auf die Naturstoffsynthese übertragen werden. Die Suzuki-Kupplung wird mit *all-trans*-Farnesylboronsäure (**113**) und dem PMB geschützten Chinolingerüst **310** durchgeführt.

5.3 Aurachin B Synthese

Da sich entgegen der Erwartungen die Reaktionsbedingungen aus den vorhergehenden Optimierungreaktionen nicht problemlos auf die Suzuki-Kupplung mit *all-trans*-Farnesylboronsäure (**113**) übertragen ließen, wurden weitere Optimierungsreaktionen durchgeführt. Alle getesteten Reaktionsbedingungen finden sich in Kapitel 4, hier werden nur die Reaktionsbedingungen mit dem besten Ergebnis aufgelistet. Das optimierte Katalysator-Ligand System der Suzuki-Kupplung, aus $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppb}$ lieferte in einer Dioxan/Wasser Mischung im Verhältnis 6/1 eine Ausbeute von 72%. Bei der Entschützungsreaktion mit dem Cersalz wurden hier lediglich 25% Produkt **17** erzielt. Deshalb wurden verschiedene Alternativen untersucht und die Abspaltung in Essigsäure lieferte bei der Aurachin B (**17**) Synthese mit 70% Produkt **17** das beste Ergebnis.

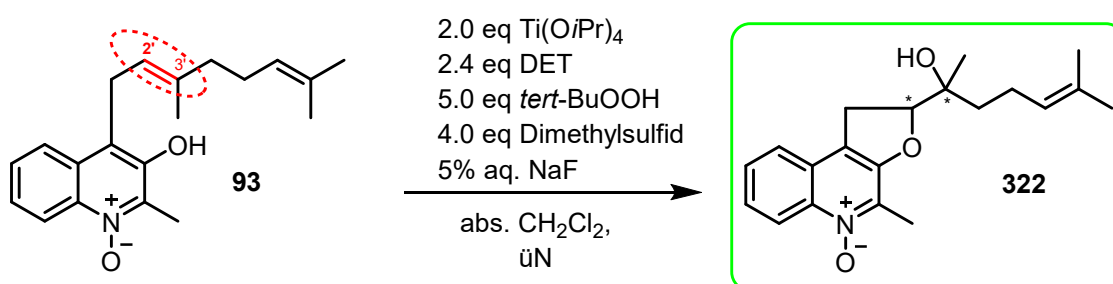


Schema 172: Aurachin B (**17**) Synthese

Nachdem die Geranylaurachin B (**93**) und Aurachin B (**17**) Synthesen erfolgreich abgeschlossen sind, ist das nächste Ziel, entsprechend das Geranylaurachin A (**322**) und das Aurachin A (**18**) zu synthetisieren.

5.4 Geranylaurachin A und Aurachin A Synthese

Geranylaurachin B (**93**) reagierte unter Sharpless Bedingungen zu Geranylaurachin A (**322**). Zunächst wurde dabei die Doppelbindung in Position 2' selektiv epoxidiert. Durch die Zugabe der basischen NaF-Lösung wurde die phenolische Hydroxylgruppe deprotoniert und das Epoxid durch einen nukleophilen *trans*-Angriff geöffnet. Die relative Konfiguration wird also durch den Reaktionsmechanismus vorgegeben. Die absolute Konfiguration könnte durch die Weitergabe der chiralen Information des jeweiligen DETs während der Sharpless Epoxidierung vorgegeben werden.



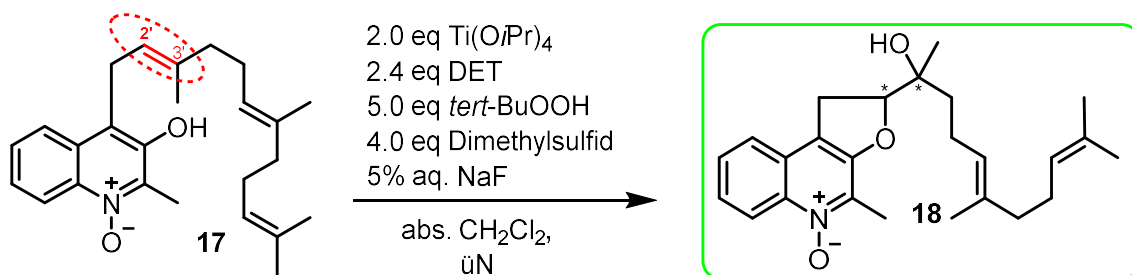
Schema 173: Geranylaurachin A (**322**) Synthese

Tabelle 55: Verwendung verschiedener DET's zur selektiven Geranylaurachin A (**322**) Synthese

Eintrag	DET	Temperatur	Ausbeute	Enantiomerenverhältnis
1	L-(+)-DET	0 °C	28-42%	62:38
2	D-(-)-DET	0 °C	24%	45:55
3	<i>meso</i> -DET	-5 °C	11% verunr.	50:50

Die Verwendung des chiralen DET (siehe Tabelle 55) zeigt an Hand der Ergebnisse eine geringfügige Enantioselektivität. Auf Grund der literaturbekannten Versuchsprotokolle und des nicht Vorliegen eines „normalen“ Allylalkohols wurde nicht von einer Kontrolle der Stereoselektivität ausgegangen. Das Ergebnis wurde zusätzlich durch ein Kontrollexperiment mit dem *meso*-DET überprüft. In allen drei Fällen wird wie erwartet selektiv nur die Doppelbindung in Position 2' durch die Sharpless-Reaktionsbedingungen adressiert und zum Dihydrofuranring umgesetzt.

Nachdem Geranylaurachin A (**322**) erfolgreich synthetisiert war, wurden diese Reaktionsbedingungen auf die Aurachin A (**18**) Synthese übertragen.

**Schema 174:** Aurachin A (**18**) Synthese**Tabelle 56:** Verwendung verschiedener DET's zur selektiven Aurachin A (**18**) Synthese

Eintrag	DET	Temperatur	Ausbeute	Enantiomerenverhältnis
1	L-(+)-DET	-5 °C	27%	53:47
2	D-(-)-DET	-5 °C	31%	47:53
3	<i>meso</i> -DET	-5 °C	25%	50:50

Der Tabelle 56 ist zu entnehmen, dass auch bei der Aurachin A (**18**) Synthese nur eine geringfügige Enantioselektivität vorliegt. Die Absolutkonfiguration, des Aurachins A (**18**) das im Metabolismus des Myxobakteriums *Stigmatella aurantiaca* Sg a15 gebildet wird, ist bisher noch nicht bekannt. Die relative Konfiguration wurde 2008 von Höfle *et al.* mittels 2D-NMR-Spektroskopie aufgeklärt und als 2'S,3'R angegeben.^[21] Die relative Konfiguration in der obigen Synthese wird über die *trans*-Öffnung des Oxirans erzielt. Wie schon bei Geranylaurachin A (**322**) erwähnt, wird hier ebenfalls nur die regioselektive Adressierung der Doppelbindung in Position 2' durch die Sharpless-Bedingungen erwartet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der vorliegenden Dissertation die Synthesen von Aurachin B (**17**) und Aurachin A (**18**) erfolgreich durchgeführt werden konnten. Gleichzeitig konnten auch die Derivate mit verkürzter Isoprenyleinheit Geranylaurachin B (**93**) und Geranylaurachin A (**322**) synthetisiert werden. Eine deutliche Enantioselektivität wurde nicht beobachtet. Die Aufgabe der Sharpless-Bedingungen war die selektive Adressierung der Doppelbindung.

Neben den Naturstoffen Aurachin B (**17**) und A (**18**) wurden in der Arbeit wertvolle Erkenntnisse über Suzuki-Kupplungen zwischen Allylboronsäuren und heterocyclischen aromatischen *N*-Oxiden insbesondere im System Chinolin gewonnen.

5.5 Ausblick

In der Dissertation von Lisa Dejon konnte das Aurachin D (**15**) über den Syntheseweg der Conrad-Limpach-Cyclisierung erfolgreich synthetisiert werden. Diese Strategie übertrug sie auch auf die Aurachin C (**16**) Synthese. Allerdings stellte sich die Oxidation des Stickstoffatoms des Chinolongerüsts als Problem heraus, da nicht selektiv zwischen der Oxidation des Stickstoffatoms und der Epoxidierung der Doppelbindungen in der Seitenkette unterschieden werden konnte.

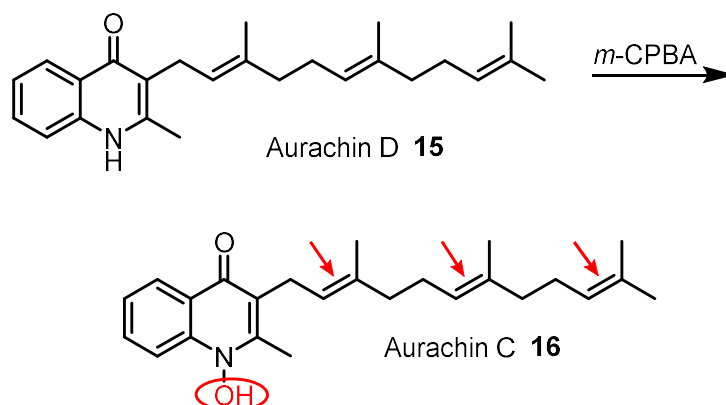
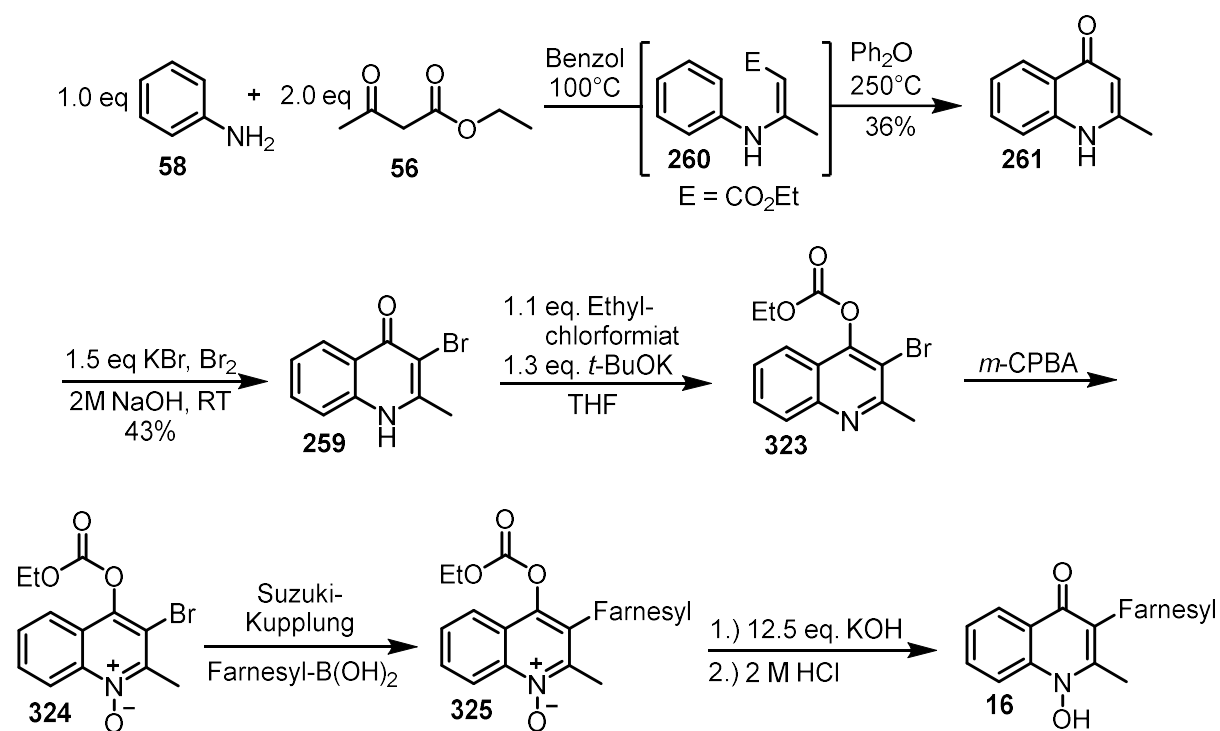


Abb. 39: Aurachin D (**15**) und C (**16**) und mögliche Positionen zur Oxidation mit Persäure

Um dieses Problem zu umgehen muss die Oxidationsreaktion durchgeführt werden, bevor sich die Seitenketten im Molekül befindet. Aus diesem Grund könnte die Synthesestrategie für Aurachin C (**16**) komplett neu entwickelt werden. Zunächst wird wie gewohnt eine Conrad-Limpach-Cyclisierung zum 2-Methylchinolon **261** durchgeführt.^[145] Danach wird selektiv in Position 3 zu **259** bromiert oder gegebenenfalls iodiert.^[188] Verbindung **259** wurde von Lisa Dejon bereits synthetisiert, da ihre anfängliche Idee darin bestand, die Aurachine D (**15**) und C (**16**) auch über eine Suzuki-Kupplung aufzubauen. Diese Strategie scheiterte bei ihr allerdings. Durch Veresterung des Chinolons **259** mit Ethylchloroformiat wird das entsprechende Chinolin **323** hergestellt. An **323** kann die *N*-Oxidation mit *m*-CPBA, wie in meiner Dissertation mehrmals beschrieben, durchgeführt werden, so dass Verbindung **324** gebildet wird.^[10] Da nun die Chinolin-*N*-oxidstruktur vorliegt, kann die Suzuki-Kupplung mit Farnesylboronsäure, unter den von mir optimierten Reaktionsbedingungen zu **325** durchgeführt werden. Durch die Esterspaltung^[189] mit darauffolgender Protonierung zum *N*-OH-Chinolon wird Aurachin C (**16**)^[10] synthetisiert.



Schema 175: Mögliche Aurachin C (**16**) Synthese

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Die **^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren** wurden am Gerät *Avance 2* Spektrometer (AVII400) (400 und 100 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel für die NMR-Spektroskopie diente Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard und Hexadeuterodimethylsulfoxid. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal von TMS oder das Signal der Lösemittel Chloroform- d_1 oder DMSO- d_6 .

Zur **Auswertung der Spektren** wird die Software *ACD Labs 12.01* von *Advanced Chemistry Development Inc.* verwendet.

Für die **Schnellfiltration** wird als stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 63-260 μm) und für die **Flash-Säulenchromatographie** Kieselgel (Korngröße 40-63 μm) verwendet.

Der Ablauf der Reaktionen sowie die Reinheit der Produkte wird mit Hilfe von **Dünnschichtchromatographie** auf Kieselgelfolie (Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck) kontrolliert.

Die verwendeten **Lösemittel** werden nach gängigen Labormethoden gereinigt und getrocknet. Versuche mit luft- oder wasserempfindlichen Substanzen werden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt.

Die verwendeten **Reagenzien** werden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes oder von Feinchemikalien-Anbietern bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden von Herrn Dr. Hollemeyer von der Servicestelle Massenspektrometrie an der Universität des Saarlandes gemessen.

Für die **analytische HPLC auf Normalphase** unter Normalbedingungen wurden folgende Apparaturen benutzt: *Merck-Hitachi L-6200 Intelligent Pump*, *Merck-Hitachi L-4200 UV VIS Detector*. Soweit nichts anderes angegeben ist beträgt die Temperatur 25 °C, die Flussrate 1 ml/min. Die Detektion erfolgt bei 275 nm. Die Datenaufnahme erfolgte über einen A/D-Wandler zusammen mit einer *Clarity Chromatography Station* der Fa. *DataApex*. Als analytische Säule dient eine „*Nucleodur 100-5*“ der Firma *Macherey-Nagel* (4.00 x 250 mm). Die Laufmittelzusammensetzung beträgt *n*-Hexan/EtOAc 5:95.

Für die **analytische HPLC auf Umkehrphase** wurden folgende Apparaturen benutzt: *JASCO PU-4180 RHPLC Pump*, *JASCO CD-4095 Circular Dichroism Detector*, *JASCO LC-NetII/ADC Interface Box*, *JASCO ChromNav Ver. 2 Chromatography Data System*. Soweit nichts anderes angegeben ist beträgt die Temperatur 25 °C, die Flussrate 1.0 ml/min. Die Detektion erfolgt bei 265 nm. Als analytische Säule dient eine „*Luna C18*“ der Firma *Phenomenex* (5 µm, 4.60 x 100 mm). Die Laufmittelzusammensetzung beträgt bei Aurachin A (**18**) Acetonitril/H₂O 60:40 und bei Geranylaurachin A (**322**) Acetonitril/H₂O 50:50.

Für die **chirale analytische und präparative HPLC** wurden folgende Apparaturen benutzt: *JASCO PU-4180 RHPLC Pump*, *JASCO CD-4095 Circular Dichroism Detector*, *JASCO LC-NetII/ADC Interface Box*, *JASCO ChromNav Ver. 2 Chromatography Data System*. Die Messbedingungen variieren, je nachdem ob Methode 1 oder Methode 2 verwendet wird.

Methode 1: Die Temperatur beträgt 25 °C und die Flussrate 0.8 ml/min. Die Detektion erfolgt bei 275 nm. Als analytische Säule dient eine *Cellulose 1* der Firma *Phenomenex* (3 µm, 4.60 x 150 mm). Der Gradient der Laufmittelzusammensetzung setzt sich folgendermaßen zusammen:

Tabelle 57: Laufmittelzusammensetzung des Gradienten der Methode 1

Zeit [min.]	Lösemittelzusammensetzung	
	Isopropanol	<i>n</i> -Hexan
5.00	10%	90%
20.00	50%	50%
25.00	50%	50%
25.10	10%	90%

Methode 2: Die Temperatur beträgt 25 °C und die Flussrate 0.8 ml/min. Die Detektion erfolgt bei 265 nm. Als analytische Säule dient eine *Cellulose 1* der Firma *Phenomenex* (3 µm, 4.60 x 150 mm). Der Gradient der Laufmittelzusammensetzung setzt sich folgendermaßen zusammen:

Tabelle 58: Laufmittelzusammensetzung des Gradienten der Methode 2

Zeit [min.]	Lösemittelzusammensetzung	
	Isopropanol	<i>n</i> -Hexan
3.00	10%	90%
15.00	50%	50%
25.00	50%	50%
25.10	10%	90%

Die Ergebnisse der chiralen analytischen und präparativen HPLC wurden in den Kapiteln 4.9 und 4.10 ausführlich besprochen. Aus diesem Grund wird in diesem Kapitel nicht weiter auf die Ergebnisse eingegangen und auf die vorhergehenden Kapitel verwiesen.

6.2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Tabelle 59: Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
0	13	261	1
17	76	263	19
18	78	264	21
41	55	265	22
68	12	266	31
69	11	267	24
73a	7	268	27
73b	8	269	29
73c	9	270	28
73d	10	271	30
74	17	272	32
81	14	275	35
93	58, 65, 69, 73	276	36
98	56	277	37
104	23	279	40
111	15	281	41
112	20	284	42
113	16	287	44
114	25	288	45
115	26	290	46
116	38	291	47
117	39, 50	293	48
245	33	294	49
246	34	296	51
252	18	297	52
253	57, 74	298	54
258	3	299	53
259	2	300	59

Verbindungsnum- mer	Versuchsnummer	Verbindungsnum- mer	Versuchsnummer
303	62	310	71
304	63	311	72
305	64	312	75
306	66	322	77
307	67	326	4
308	68	327	5
309	70	328	6

6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Synthese von Allylbromiden aus Allylalkoholen^[190]

Der Allylalkohol (10.0 mmol, 1.0 eq) wird in wfr. THF (25 ml) gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Methansulfonylchlorid (13.0 mmol, 1.3 eq) und Triethylamin (20.0 mmol, 2.0 eq) werden tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird mit LiBr (40.0 mmol, 4.0 eq) in wfr. THF (10 ml) versetzt und die entstandene Suspension 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird eiskaltes Wasser (20 ml) zugefügt und die wässrige Phase mit eiskaltem Et_2O (3 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit eiskalter ges. NaHCO_3 - bzw. NaCl -Lösung gewaschen (je 2 x 20 ml) und über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösemittels liefert das entsprechende Allylbromid, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

AAV 2: Synthese der substituierten Acetessigester^[191]

NaH (60 % auf Paraffin, 11.0 mmol, 1.1 eq) wird in wfr. THF (10 ml) suspendiert und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Acetessigester (10.0 mmol, 1.0 eq) wird langsam zugetropft und die entstandene Lösung 20 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Allylbromid (11.0 mmol, 1.1 eq) in THF (3 ml) wird zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wird mit Wasser (20 ml) versetzt, mit Et_2O (3 x 20 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl -Lösung (2 x 30 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 3: Enaminsynthese mit Cerammoniumnitrat^[192]

Der substituierte Acetessigester (10.0 mmol, 10.0 eq) wird in abs. EtOH (5 ml) gelöst, Cerammoniumnitrat (0.50 mmol, 0.5 eq) und Anilin (10.0 mmol, 10.0 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) versetzt und mit H_2O und ges. NaCl -Lösung (je 3 x 15 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Enamin ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

AAV 4: CONRAD-LIMPACH-Cyclisierung zu Chinolonen^{[188],[145],[193]}

Diphenylether (8 ml/mmol) wird auf $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Das Enamin wird zügig zugegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird der entstandene Feststoff entweder abfiltriert und mit Et_2O gewaschen oder das Lösemittel säulenchromatographisch abgetrennt.

AAV 5: Bromierung mit PBr_3 ^[148]

Das Hydroxychinolinderivat (10.3 mmol 1.0 eq) wird in DMF (10.0 ml/mmol) gelöst. Nachdem die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt ist, wird tropfenweise PBr_3 (4.19 g, 15.5 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf RT aufgetaut und 3-15 h gerührt. Sie wird auf Eis geschüttet und mit Ammoniaklösung (25%) wird der pH-Wert auf pH > 10 eingestellt. Da der Niederschlag zu fein war, um ihn abzusaugen wird die wässrige Lösung mit EtOAc (2 x 150 ml, 1 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H_2O (2 x 80 ml, 1 x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 6: Iodierung mit PI_3

Das Hydroxychinolinderivat (10.0 mmol 1.0 eq) wird unter Argonatmosphäre in DMF (10.0 ml/mmol) gelöst. Nachdem die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt ist, wird tropfenweise PI_3 (6.18 g, 15.0 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf RT aufgetaut und 3-15 h gerührt. Sie wird auf Eis geschüttet und mit Ammoniaklösung (25%) wird der pH-Wert auf pH > 10 eingestellt. Da der Niederschlag zu fein ist um ihn abzusaugen wird die wässrige Lösung mit EtOAc (2 x 150 ml, 1 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (3 x 80 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 7: Synthese von Boronsäurepinakolestern^[194]

MeOH (10.8 ml) und DMSO (10.8 ml) werden im Kolben vorgelegt. Zu dieser Lösung werden der Allylalkohol (5.0 mmol, 1.0 eq), Bis(pinacolato)diboron (1.41 g, 5.50 mmol, 1.1 eq), *p*-Toluolsulfonsäure (43.1 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq), und Di- μ -chlorobis[2-[(dimethylamino)methyl]phenyl-C,N]dipalladium (II) (82.8 mg, 0.15 mmol, 0.03 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 50 °C erhitzt und gerührt. Sie wird auf RT abgekühlt, mit dest. H_2O gequentscht und mit Et_2O (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 8: N-Oxidation mit *m*-CPBA^[65]

In wfr. CH₂Cl₂ (19 ml/mmol) unter Argonatmosphäre wird die entsprechende Chinolinverbindung (5.00 mmol, 1.0 eq) gelöst und bei 0 °C wird die *m*-CPBA 70% (2.60 g, 15.0 mmol, 3.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird aufgetaut und für 20 h bei RT gerührt. Danach wird sie mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung gequenchet. Das Gemisch wird mit EtOAc versetzt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 100ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 9: N-Oxidation mit H₂O₂-Harnstoffaddukt^[150]

Das Chinolinderivat (1.0 eq) wird in einer MeOH/CH₂Cl₂ Mischung (1:1 v:v 15.0 ml/mmol) gelöst. Das Wasserstoffperoxid-Harnstoffaddukt von Merck 33-37% (9.84 g, 34.4 mmol, 2.5 eq) wird zusammen mit dem Phthalsäureanhydrid (5.12 g, 34.4 mmol, 2.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach abkühlen auf RT wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird in CHCl₃ aufgenommen und mittels Büchner-Trichter abfiltriert. Das Filtrat wird erneut eingeeengt und mittels Flashchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Gradient: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 75/20/5 → 10% EtOH in Chloroform).

AAV 10: Bromierung mit Eisessig^[151]

Zur Lösung des entsprechenden Chinolinderivates (2.00 mmol, 1.0 eq) in Eisessig (6.0 ml/mmol) wird bei RT langsam Br₂ (0.08 ml, 3.0 mmol, 1.5 eq) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3-12 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird im Büchner-Trichter abgesaugt und mit Et₂O gewaschen.

AAV 11: Synthese von Allylboronsäuren aus Allylalkoholen^[195]

Da die Allylboronsäuren sehr luftempfindlich sind werden alle Glasgefäße im Vakuum ausgeheizt und mit Argon gespült.

Herstellung des Katalysators H₂PdCl₄:

PdCl₂ (54 mg, 0.30 mmol) wird in ein Schnappdeckelglas abgewogen. Es werden 0.9 M HCl Lösung (1 ml) zugegeben. Das Schnappdeckelglas wird verschlossen und über Nacht bei RT gerührt. Die 0.3 M H₂PdCl₄ Lösung wird unter Normalbedingungen gelagert.

Herstellung der Allylboronsäuren:

Zu einer Lösung aus dem Allylalkohol (1.0 mmol, 1.0 eq) in einer im Ultraschallbad entgasten DMSO/H₂O Mischung (DMSO/H₂O, 4:1, gesamt 2 ml/mmol) wird der Katalysator H₂PdCl₄ (5 mol%, 170 µl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min. mit Argon entgast bevor das Tetrahydroxydiboron (1.2 mmol, 1.2 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 18 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung durch einen HPLC Teflonfilter (0.2 µm), in ein mit Argon gefülltes Schlenkrohr gefiltert. Danach wird das Zweifache Reaktionsvolumen an, im Ultraschallbad entgastem CHCl₃ zugegeben. Die Lösung wird kräftig gerührt und es wird das Zweifache Reaktionsvolumen an, im Ultraschallbad entgaster 16% NaCl-Lösung, zugegeben und weiterhin kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird vorsichtig entfernt. Dieser Waschschritt wird fünfmal wiederholt. Für die NMR Messung werden 0.02 ml der organischen Phase und 0.5 ml CDCl₃ in ein NMR-Röhrchen abgefüllt. Die Boronsäure wird direkt im Anschluss in einer Suzuki-Kupplung umgesetzt. Das Lösemittel kann nicht entfernt werden, da die Allylboronsäuren sehr stark luftempfindlich sind und sich dabei zersetzen würde. Aus diesem Grund müssen auch alle Lösemittel entgast werden, bevor sie in der Reaktion bzw. während der Aufarbeitung eingesetzt werden können.

AAV 12: Suzuki-Kupplung mit Liganden

Im ausgeheizten Schlenkrohr wird unter Argonatmosphäre das Lösemittel (12 ml/mmol), (meistens Dioxan/H₂O, 6:1, v:v), die genaue Zusammensetzung ist dem jeweiligen Schemata oder der jeweiligen Tabelle in Kapitel 4 zu entnehmen, vorgelegt. Dieses wird 15 min. mit Argon entgast. Danach werden der Palladiumkatalysator (0.02-0.3 eq) und der Ligand (0.02-0.06 eq) zugegeben und 30 min. bei 50°C erhitzt. Es wird auf RT abgekühlt. Es werden in dieser Reihenfolge die Base (2.0-3.0 eq), das entsprechende Bromchinolin-*N*-oxid oder Iodchinolin-*N*-oxid (1.0 eq) und die Boronsäure bzw. der Boronsäurepinakolester (1.2-1.8 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 24-72 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf RT abgekühlt und mit dest. Wasser (120 ml/mmol) gequenscht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 140 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie mit *n*-Hexan bzw. Petroleumbenzin und EtOAc gereinigt.

AAV 13: Suzuki-Kupplung mit Pd(PPh₃)₄ in Anlehnung an *Piala et al.*^[111]

Zu der Lösung des entsprechenden Bromchinolins bzw. des Iodchinolins (1.0 eq) meist in einer Dioxan/Wasser Mischung (Dioxan/H₂O, 6:1, v:v) (12 ml/mmol), die genaue Lösemittelzusammensetzung ist dem jeweiligen Schemata oder der jeweiligen Tabelle in Kapitel 4 zu entnehmen, unter Argonatmosphäre, werden die Base (2.0-3.0 eq) und die Boronsäure bzw. der Boronsäurepinakolester (1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min. mit Argon entgast. Danach wird der Pd(Ph)₃)₄ Katalysator (0.05-0.3 eq) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 24-72 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml/mmol) gequenscht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 80 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie mit *n*-Hexan bzw. Petroleumbenzin und EtOAc gereinigt.

AAV 14: Suzuki-Kupplung mit Pd(dppf)Cl₂ in Anlehnung an *Pinkerton et al.*^[166]

Zu der Lösung des entsprechenden Bromchinolin-*N*-oxids (1.0 eq) meist in einer Dioxan/H₂O Mischung (Dioxan/H₂O, 3:1, v:v) (8.16 ml/mmol), unter Argonatmosphäre, werden die Base (4.0 eq) und die Boronsäure (1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min. mit Argon entgast. Danach wird der [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Katalysator (0.3 eq) zugefügt und die Reaktionsmischung wird für 72 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf RT abgekühlt und mit dest. Wasser (50 ml/mmol) gequenscht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 80 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie mit *n*-Hexan bzw. Petroleumbenzin, EtOAc und EtOH gereinigt.

AAV 15: Einführung der Ethoxymethylschutzgruppe (EOM-SG)^[156]

Methode A: Base = K₂CO₃, NaOH

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung aus 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) und dem jeweiligen Lösemittel (Aceton, DMSO, Dioxan) (12 ml/mmol) die Base (K₂CO₃ oder NaOH, 2.0 oder 1.5 eq) und das EOM-Cl (**278**) (1.5 oder 5.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 60 °C erhitzt und 4-20 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50ml) gequenscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

Methode B: Base = NaH

Unter Argonatmosphäre wird das NaH 60% auf Paraffin (1.5 oder 2.0 eq) in *n*-Hexan suspendiert und 45 min. bei RT gerührt. Das *n*-Hexan wird entfernt und das NaH wird im Argonstrom getrocknet. Danach wird das NaH in wfr. Dioxan (10 ml/mmol) suspendiert und das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) zugegeben und 90 min. bei RT gerührt. Das EOM-Cl (**278**) (2.0 oder 5.0 eq) wird zugefügt und die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 60 oder 80 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 16: Einführung der Carbamoylschutzgruppe^[196]

Methode A: Base = K₂CO₃, NaOH

Unter Argonatmosphäre wird zur Lösung des 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxids (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) im entsprechenden Lösemittel (Acetonitril, Ethanol jeweils 3 ml/mmol oder DMSO 10 ml/mmol), die Base (K₂CO₃ oder NaOH, 1.50 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Bei K₂CO₃ wird 10 min. bei RT gerührt und bei NaOH wird 60 min. bei 80 °C erhitzt bevor das Diethylcarbamoylchlorid (**280**) (1.2-5.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT bzw. 80 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird sie auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

Methode B: Base = NaH

Unter Argonatmosphäre wird das NaH 60% auf Paraffin (1.5 oder 2.0 eq) in *n*-Hexan suspendiert und 45 min. bei RT gerührt. Das *n*-Hexan wird entfernt und das NaH wird im Argonstrom

getrocknet. Danach wird das NaH in wfr. Dioxan (10 ml/mmol) suspendiert und das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) zugegeben und 90 min. bei RT gerührt. Das Diethylcarbamoylchlorid (**280**) (271 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq) wird zugefügt und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT oder 80 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 17: Einführung der Silylschutzgruppe

Methode A: Base = NaOH

Unter Argonatmosphäre wird zur Lösung des 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxids (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) in DMSO (10 ml/mmol), NaOH, (60 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Es wird 60 min. bei 80 °C erhitzt bevor das Trimethylsilylchlorid (**282**) (0.63 ml, 5.0 mmol, 5.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 80 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird sie auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

Methode B: Base = NaH

Unter Argonatmosphäre wird das NaH 60% auf Paraffin (1.5 oder 2.0 eq) in *n*-Hexan suspendiert und 45 min. bei RT gerührt. Das *n*-Hexan wird entfernt und das NaH wird im Argonstrom getrocknet. Danach wird das NaH in wfr. Dioxan (10 ml/mmol) suspendiert und das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) zugegeben und 90 min. bei RT gerührt. Das Silylchlorid (**282** bzw. **283**) (2.0-5.0 eq) wird zugefügt und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 80 °C bzw. RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 18: Einführung von Alkylschutzgruppen^[122]

Methode A: Base = K₂CO₃, NaOH

Das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (240 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) oder das 3-Hydroxychinolin (**275**) (145 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) oder das 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) wird im jeweiligen Lösemittel (DMSO, Dioxan 10 ml/mmol) gelöst. Es werden die Base (K₂CO₃ oder NaOH 1.5-2.0 eq) und das Alkyljodid (1.5-5.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 60 oder 80 °C erhitzt und 4 h bzw. über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequenscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

Methode B: Base = NaH

Unter Argonatmosphäre wird das NaH 60% auf Paraffin (1.5 oder 2.0 eq) in Toluol suspendiert und 30 min. bei 40 °C gerührt. Das Toluol wird entfernt und das NaH wird im Argonstrom getrocknet. Danach wird das NaH in wfr. Dioxan (10 ml/mmol) suspendiert und das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (241 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) zugegeben und 90 min. bei RT gerührt. Das Alkyljodid (1.5 eq) wird zugefügt und die Reaktionsmischung wird für 4 h bei 80 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequenscht. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 19: Abspaltung der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe mittels DDQ^[172]

DDQ (1.1 oder 2.5 eq) wird in der entsprechenden Lösemittelmischung (CH₂Cl₂, MeOH, THF, H₂O) (10 ml/mmol) gelöst, bevor 4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**) (431 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird 20 oder 60 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (80 ml) gequenscht und mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung (80 ml) und mit ges. NaCl-Lösung (80 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 20: Abspaltung der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ^[128]

4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**) (431 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) bzw. 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (499 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) wird in MeCN oder Isopropanol (jeweils 10 ml/mmol) gelöst, bevor $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.5 oder 2.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird 1-20 h bei der entsprechenden Temperatur (RT, 50, 70 oder 90 °C) gerührt. Die Kombinationen der jeweiligen Reaktionsbedingungen befinden sich in Kapitel 4.7.4.3.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von 0.2 M HCl wird der pH-Wert auf pH < 7 eingestellt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 21: Abspaltung der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe mit CeCl_3 wfr.

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (499 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) wird in MeCN (10 ml/mmol) gelöst, bevor CeCl_3 wfr. (1.5 oder 3.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 90 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von 0.2 M HCl wird der pH-Wert auf pH \approx 1-2 eingestellt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

AAV 22: Sharpless Epoxidierung mit NaF Aufarbeitung^{[185],[187]}

$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.06 ml, 0.20 mmol, 2.0 eq) wird unter Argonatmosphäre in wfr. CH_2Cl_2 (1.00 ml) bei der entsprechenden Temperatur (−23 °C bis +5°C) (die genauen Temperaturen sind den Tabellen in den Kapiteln 4.9 und 4.10 zu entnehmen) vorgelegt. Das jeweilige DET (L(+)-DET bzw. D(-)-DET bzw. meso-DET) (0.04 ml, 0.24 mmol, 2.4 eq) wird zugegeben und 5 min. gerührt. 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**93**) (31.1 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) bzw. 4-Farnesyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**17**) (37.9 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) wird in wfr. CH_2Cl_2 (0.3 ml) gelöst und zur Reaktionsmischung hinzugegeben. Danach wird das *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan (0.09 ml, 0.5 mmol, 5.0 eq) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird 20 h gerührt.

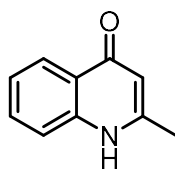
Zur Aufarbeitung wird Dimethylsulfid (0.03 ml, 0.40 mmol, 4.0 eq) zugegeben und 40 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird über einer NaF-Lösung (2.60 ml, doppeltes Reaktionsvolumen des CH_2Cl_2) ausgegossen. Diese Mischung wird für 20 h bei RT gerührt. Es wird so viel

NaCl (als Feststoff) zugegeben bis es sich nicht mehr auflöst. Das Gemisch wird über eine Schicht aus Celite filtriert, dabei wird mit dest. H₂O (50 ml), CH₂Cl₂ (200 ml) und EtOAc (200 ml) nachgespült. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt.

6.4 Synthetisierte Verbindungen

Versuch 1: 2-Methylchinolin-4(1H)-on (**261**)^{[145],[10]}

Acetessigester (**56**) (10.1 ml, 80.0 mmol, 2.0 eq) wird mit Anilin (**58**) (3.65 ml, 40.0 mmol, 1.0 eq) in Benzol (50 ml) gelöst, mit HOAc (1.6 ml) versetzt und über Nacht mit einem Dean-Stark-Wasserabscheider auf 125 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt zu Ph₂O (50 ml) bei 250 °C zügig hinzugegeben und 60 min bei 250 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf RT wird im Eisbad gekühlt und der entstandene weiße Feststoff abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. **261** (1.67g, 10.5 mmol, 38%) wird als beiger Feststoff erhalten.

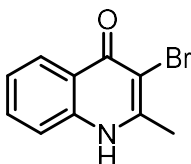


¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.55 (br s, 1 H, NH), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.27 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 5.90 (s, 1 H, Ar-H), 2.49 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 176.5, 149.4, 139.9, 131.2, 124.6, 124.3, 123.2, 117.5, 108.2, 19.2.

Versuch 2: 3-Brom-2-methyl-4-chinolon (**259**)^{[188],[10]}

Chinolon **261** (327 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq) wird bei RT in 2 M NaOH (10 ml) gelöst, langsam mit einer KBr/Br₂-Lösung (30% bzw. 16% in H₂O, 3.1 ml, 1.5 eq) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. HOAc (ca. 3 ml) wird hinzugegeben und der entstandene Feststoff abgesaugt und durch Umkristallisation aus DMF gereinigt. **259** (207 mg, 0.87 mmol, 43%) wird als beiger Feststoff erhalten.

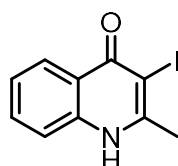


¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.10 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 2.57 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 149.0, 138.8, 123.0, 125.4, 123.8, 122.9, 118.1, 106.0, 21.6.

Versuch 3: 3-Iod-2-methyl-4-chinolon (**258**)^{[188],[10]}

Chinolon **261** (803 mg, 5.04 mmol, 1.0 eq) wird in 2 M NaOH (16 ml) gelöst und tropfenweise mit einer KI/I₂-Lösung (20% bzw. 15% in H₂O, 4.2 ml, 1.5 eq) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit HOAc (5 ml) wird der entstandene helle Feststoff abgesaugt und aus DMF umkristallisiert. **258** (331 mg, 1.15 mmol, 22%) wird als beiger Feststoff erhalten.

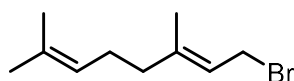


¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.16 (br s, 1 H, NH), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1 H, Ar-H), 2.65 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 173.5, 152.0, 139.6, 132.6, 126.1, 124.5, 121.2, 118.3, 86.7, 26.8.

Versuch 4: Geranylbromid (**326**)

Geraniol (3.50 ml, 20.0 mmol, 1.0 eq) wird entsprechend **AAV 1** bromiert. Geranylbromid (4.38 g, 20.0 mmol, 100%) wird als hellgelbes Öl erhalten.

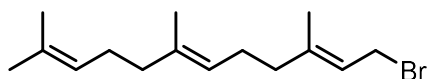


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.57–5.49 (m, 1 H, CH), 5.12–5.02 (m, 1 H, CH), 4.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, CH₂-Br), 2.16–2.02 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.73 (s, 3 H, CH₃), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 143.6, 131.9, 123.5, 120.6, 39.5, 29.7, 26.2, 25.7, 17.7, 15.9.

Versuch 5: Farnesylbromid (**327**)

(*trans-trans*)-Farnesol (10.0 ml, 40.0 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 1** umgesetzt. Farnesylbromid (8.67 g, 30.4 mmol, 75%) wird als gelbes Öl erhalten.

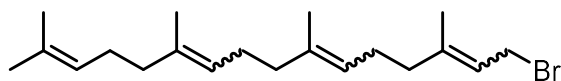


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.56–5.52 (m, 1 H, CH), 5.14–5.08 (m, 2 H, 2x CH), 4.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 2.14–2.05 (m, 6 H, 3x CH_2), 2.00–1.97 (m, 2 H, CH_2), 1.73 (s, 3 H, CH_3), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.61 (s, 6 H, 2x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 143.6, 135.6, 131.3, 124.3, 123.4, 120.6, 39.7, 39.5, 29.7, 26.7, 26.1, 25.7, 17.7, 16.0, 15.9. LS318

Versuch 6: Geranylgeranyl bromid (328)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Geranylgeraniol (1.94 g, 6.70 mmol, 1.0 eq) in Et_2O (1.9 ml/mmol) wird über 10 min tropfenweise PBr_3 (0.22 ml, 2.21 mmol, 0.33 eq) dazu gegeben. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C gerührt. Nachdem mit dest. H_2O verdünnt wird, wird mit *n*-Hexan (3 x 50ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wird entfernt. Geranylgeranyl bromid (2.05 g, 5.79 mmol, 86%) wird als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.



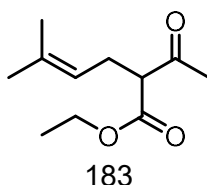
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.54 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, CH), 5.15–5.08 (m, 3 H, 3x CH), 4.03 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 2.16–2.05 (m, 8 H, 2x CH_2CH_2), 2.01–1.96 (m, 4 H, CH_2CH_2), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 1.61 (s, 9 H, 3x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 143.6, 135.6, 134.9, 131.3, 124.4, 124.2, 123.4, 120.5, 39.7, 39.7, 39.5, 34.3, 29.7, 26.8, 26.6, 26.1, 25.7, 17.7, 16.0, 16.0.

Versuch 7: Darstellung des Isoprenyl-Ketoesters (73a)

Prenylbromid (2.54 ml, 22.0 mmol, 1.1 eq) wird laut **AAV 2** mit Acetessigester (**56**) (2.53 ml, 20.0 mmol, 1.0 eq) und NaH 60% (883 mg, 22.0 mmol, 1.1 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: PE/EtOAc 8:2 \rightarrow 8:1) wird **73a** (2.45 g, 12.4 mmol, 62%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: PE/EtOAc 8:2, R_f = 0.31]



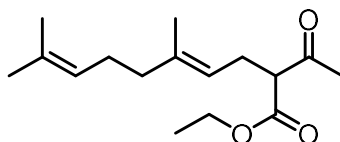
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.04–5.00 (m, 1 H, CH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, O–CH₂), 3.42 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, α –CH), 2.55–2.52 (m, 2 H, CH₂), 2.22 (s, 3 H, CH₃), 1.67 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (s, 3 H, CH₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃–Ester).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 203.1, 169.6, 134.8, 119.7, 61.3, 59.8, 29.0, 26.9, 25.7, 17.7, 14.1.

Versuch 8: Darstellung des Geranyl-Ketoester (73b)^[191]

Zu einer Suspension aus K₂CO₃ (3.05 g, 22.0 mmol, 1.1 eq) in DMF (32 ml) wird Acetessigester (**56**) (2.53 ml, 20.0 mmol, 1.0 eq) zugespritzt, anschließend wird Geranylbromid (**326**) (3.34 g, 22.0 mmol, 1.1 eq) in DMF (8 ml) zu der Reaktionsmischung getropft und über Nacht bei RT gerührt. 1 M HCl (80 ml) wird zu dem Gemisch gegeben und alles mit Et₂O (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit 0.2 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen (je 2 x 100 ml) und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit Flashchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1). **73b** (2.86 g, 11.3 mmol, 56%) wird als gelbe Flüssigkeit erhalten.

[DC: PE/EtOAc 3:1, R_f = 0.56]



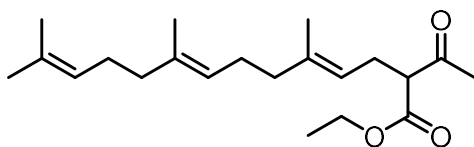
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.08–5.02 (m, 2 H, 2x CH), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, O–CH₂), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, α –H), 2.55 (dd, J = 7.5, 7.3 Hz, 2 H, CH₂), 2.23 (s, 3 H, CH₃), 2.08–2.01 (m, 2 H, CH₂), 1.99–1.96 (m, 2 H, CH₂), 1.67 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (s, 3 H, CH₃), 1.59 (s, 3 H, CH₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃–Ester).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 203.2, 169.6, 138.4, 131.5, 124.0, 119.7, 61.3, 59.8, 39.7, 29.1, 26.9, 26.5, 25.7, 17.7, 16.1, 14.1.

Versuch 9: Darstellung des Farnesyl-Ketoesters (73c)

Farnesylbromid (**327**) (5.79 g, 20.0 mmol, 1.1 eq) wird laut **AAV 2** mit Acetessigester (**56**) (2.3 ml, 18.2 mmol, 1.0 eq) und NaH 60% (608 mg, 15.0 mmol, 1.1 eq) umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 9:1) wird **73c** (4.75 g, 13.06 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 9:1, R_f = 0.46]



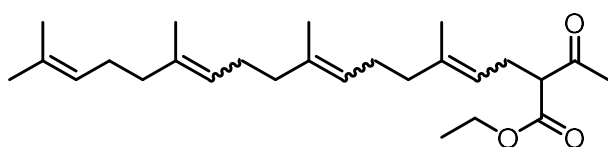
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.12–5.04 (m, 3 H, 3x CH), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, O–CH₂), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, α –H), 2.55 (dd, J = 7.5, 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 2.22 (s, 3 H, CH₃), 2.10–2.02 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.00–1.95 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 1.64 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃), 1.59 (s, 3 H, CH₃), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 203.1, 169.6, 138.4, 135.2, 131.3, 124.3, 123.9, 119.6, 61.3, 59.8, 39.7, 39.6, 29.1, 26.9, 26.7, 26.5, 25.7, 17.7, 16.1, 16.0, 14.1.

Versuch 10: Darstellung des Geranylgeranyl-Ketoesters (73d)

Geranylgeranyl bromid (**328**) (4.22 g, 14.8 mmol, 1.1 eq) wird laut **AAV 2** mit Acetessigester (**56**) (1.70 ml, 13.4 mmol, 1.0 eq) umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5) wird **73d** (3.03 g, 9.04 mmol, 61%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

[DC: PE/EtOAc 95:5, R_f = 0.18]

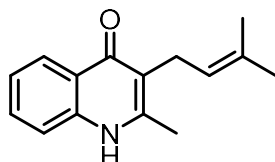


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.12–5.01 (m, 4 H, 4x CH), 4.19 (q, J = 8.0 Hz, 2 H, O–CH₂), 3.44 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, α –H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 2 H, CH₂), 2.22 (s, 3 H, CH₃), 2.11–2.03 (m, 6 H, 3x CH₃), 2.00–1.96 (m, 6 H, 3x CH₂), 1.78–1.72 (m, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.64 (s, 3 H, CH₃), 1.60–1.58 (m, 9 H, 3x CH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 203.1, 169.6, 138.5, 135.2, 134.9, 131.2, 124.4, 124.2, 123.9, 119.6, 61.3, 59.8, 39.7, 39.7, 34.3, 29.1, 26.9, 26.8, 26.7, 26.6, 26.5, 25.7, 17.7, 16.1, 15.9, 14.1.

Versuch 11: Isoprenyl-Aurachin D (69)

Isoprenyl-Ketoester **73a** (1.99 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 3** mit Anilin (**58**) (1.00 ml, 11.1 mmol, 1.1 eq) umgesetzt und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt gemäß **AAV 4** zum Chinolon cyclisiert. **69** (1.17g, 5.15 mmol, 39%) wird als weißer Feststoff erhalten.



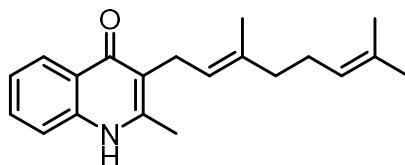
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11.40 (br s, 1 H, NH), 8.05 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.24 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 5.10–4.95 (m, 1 H, CH), 3.22 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 175.2, 146.1, 139.1, 130.9, 129.9, 125.1, 123.4, 123.0, 122.3, 118.2, 117.4, 25.4, 23.4, 17.7, 17.6.

Versuch 12: Geranyl-Aurachin D (68)^[10]

Geranyl-Ketoester **73b** (2.82 g, 11.2 mmol, 1.0 eq) wird zusammen mit Anilin (**58**) (1.05 ml, 11.2 mmol, 1.0 eq) und HOAc (1.0 ml) in EtOH (55 ml) gelöst. Nach Zugabe von Molsieb 4 Å wird das Reaktionsgemisch 3 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) hinzugegeben, mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösemittels liefert das Enamin, welches im nächsten Schritt laut **AAV 4** zum Chinolon umgesetzt wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Gradient: PE/EtOAc 95:5 → PE/EtOAc 1:1 → 100% EtOAc) wird **68** (473 mg, 1.60 mmol, 15%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.5]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11.41 (br s, 1 H, NH), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.51 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.25 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1 H, Ar-H), 5.05–5.00 (m, 2 H, 2x CH), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2 H, CH₂-Chinolon),

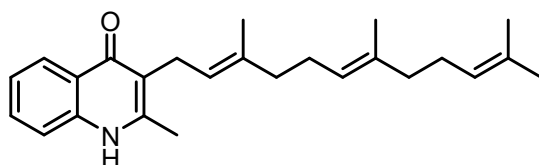
2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.04–2.00 (m, 2 H, CH₂), 1.95–1.92 (m, 2 H, CH₂) 1.73 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 175.2, 146.2, 139.1, 133.6, 130.9, 130.6, 125.1, 124.1, 123.4, 122.9, 118.2, 117.4, 109.5, 26.1, 25.4, 23.2, 17.5, 15.9, 14.1.

Versuch 13: Aurachin D (15)^[10]

Farnesyl-Ketoester **73c** (4.01 g, 12.0 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 3** mit CAN (350 mg, 0.63 mmol, 0.05 eq) zum Enamin und direkt wie in **AAV 4** beschrieben zum entsprechenden Chinolon cyclisiert. Nach Aufreinigung durch Flaschromatographie (Kieselgel, Gradient: *n*-Hexan/EtOAc 1:1 → 100% EtOAc) wird **15** (1.07 g, 2.94 mmol, 25%) als weißer, wachsartiger Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:1, R_f = 0.22]

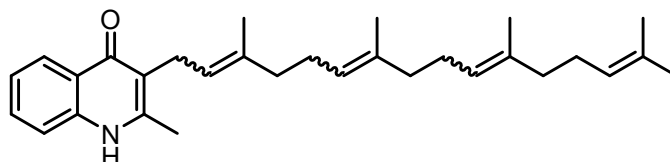


¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.39 (br s, 1 H, NH), 8.05 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1 H, Ar-H), 5.07–4.97 (m, 3 H, 3x CH), 3.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH₂-Chinolon), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 2.08–1.99 (m, 2 H, CH₂), 1.99–1.91 (m, 4 H, 2x CH₂), 1.91–1.84 (m, 2 H, CH₂), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (s, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 175.2, 146.2, 139.1, 133.6, 130.9, 130.6, 125.1, 124.1, 123.4, 122.9, 118.2, 117.4, 109.5, 26.1, 25.4, 23.2, 17.5, 15.9, 14.1.

Versuch 14: Geranylgeranyl-Aurachin D (81)^{[38],[10]}

Zunächst werden 2-(Geranylgeranyl)-Ketoester (**73d**) (300 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq) und Anilin (**58**) (0.08 ml, 0.82 mmol, 1.1 eq) in wfr. Toluol (9 ml/mmol) gelöst und es wird Molsieb 3 Å zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen über Celite filtriert. Das Lösemittel wird entfernt und das Enamin wird ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung nach **AAV 4** weiter umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Gradient: PE/EtOAc 95:5 → 1:1) wird **81** (56.1 mg, 0.13 mmol, 17%) als beiger Feststoff erhalten.

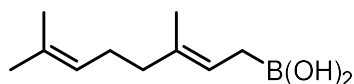


¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11.42 (s, 1 H, NH), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.56 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.23 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 5.04–4.99 (m, 4 H, 4x CH), 3.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, CH₂-Chinolone), 3.36–2.33 (m, 3 H, CH₃), 2.02–1.86, (m, 12 H, 6x CH₂), 1.72 (s, 3 H, CH₃), 1.63–1.49 (m, 12 H, 4x CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 222.7, 175.2, 175.2, 146.2, 139.1, 134.2, 133.6, 130.9, 130.9, 130.6, 125.2, 124.1, 123.9, 123.8, 123.4, 123.0, 122.3, 118.2, 117.5, 26.2, 26.01, 25.9, 25.9, 25.5, 25.4, 23.3, 17.5, 15.9, 15.8, 15.7.

Versuch 15: Geranylboronsäure (111)

Geraniol (0.17 ml, 1.00 mmol, 1.0 eq) wird in einer Lösung aus entgastem DMSO (1.6 ml) und entgastem dest. H₂O (0.4 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wird gemäß **AAV 11** mit H₂PdCl₄ (0.17 ml) und Tetrahydroxydiboron (107 mg, 1.19 mmol, 1.2 eq) umgesetzt. **111** wird als gelbe Lösung erhalten.

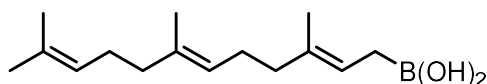


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.28–5.24 (m, 1 H, CH), 5.07–5.03 (m, 1 H, CH), 4.56 (s, 2 H, B(OH)₂), 2.14–2.08 (m, 4 H, 2x CH₂), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, CH₂-B(OH)₂), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 1.56 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 136.5, 132.3, 124.2, 120.4, 39.5, 36.4, 25.7, 17.7, 15.5.

Versuch 16: Farnesylboronsäure (113)

Farnesol (0.38 ml, 1.51 mmol, 1.0 eq) wird in einer Lösung aus entgastem DMSO (2.4 ml) und entgastem dest. H₂O (0.6 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wird gemäß **AAV 11** mit H₂PdCl₄ (0.26 ml) und Tetrahydroxydiboron (156 mg, 1.74 mmol, 1.2 eq) umgesetzt. **113** wird als gelbe Lösung erhalten.



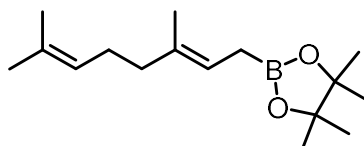
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.28 (m, 1 H, CH), 5.11–5.07 (komb. m, 2 H, 2x CH), 4.45 (s, 2 H, $\text{B}(\text{OH})_2$), 2.14–1.97 (komb. m, 8 H, 4x CH_2), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 1.67 (d, J = 9 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{B}(\text{OH})_2$), 1.61 (s, 6 H, 2x CH_3), 1.58 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 136.6, 135.8, 131.4, 124.3, 123.9, 120.3, 39.7, 36.6, 26.7, 26.4, 25.7, 17.7, 16.0, 15.6.

Versuch 17: Geranylboronsäurepinakolester (74)

Geraniol (0.61 ml, 3.52 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 7** mit Bis(pinolato)diboron (983 mg, 3.87 mmol, 1.1 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 8:1) wird **74** (0.74 g, 2.66 mmol, 74%) als grünliche Flüssigkeit erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 8:1, R_f = 0.57]



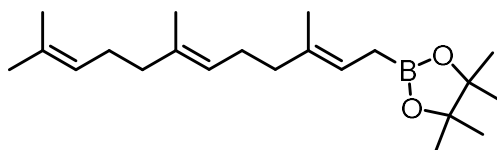
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.27–5.23 (komb. m 1 H, CH), 5.13–5.09 (komb. m, 1 H, CH), 1.98–2.09 (m, 4 H, CH_2CH_2), 1.69 (0.5 dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Bpin}$), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3), 1.59 (s, 3 H, CH_3), 1.25 (s, 14 H, CH_2 , 4x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 135.1, 131.1, 124.5, 118.5, 83.0, 39.7, 26.8 (C-Bpin), 25.7, 24.7, 23.5, 17.7, 15.9.

Versuch 18: Farnesykboronsäurepinakolester (252)

Farnesol (1.20 ml, 5.00 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 6** mit Bis(pinolato)diboron (1.40 g, 5.50 mmol, 1.1 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 8:1) wird **252** (1.25 g, 3.76 mmol, 75%) als grünliche Flüssigkeit erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 8:1, R_f = 0.55]



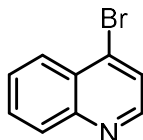
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.27–5.24 (komb. m 1 H, CH), 5.14–5.08 (komb. m, 2 H, 2x CH), 2.06–1.96 (m, 8 H, 2x CH_2CH_2), 1.70 (0.5 dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Bpin}$), 1.68 (bs, 3 H, CH_3), 1.60 (bs, 9 H, 3x CH_3), 1.24 (s, 12 H, 4x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 135.3, 135.2, 134.9, 134.7, 124.4, 118.9, 118.4, 83.02, 39.8, 39.7, 31.8, 30.9, 26.7, 26.3, 25.68, 24.7, 23.5, 17.66, 16.0, 15.9.

Versuch 19: 4-Bromchinolin (263)

4-Hydroxychinolin (**262**) (1.50 g, 10.3 mmol, 1.0 eq), wird gemäß **AAV 5** mit PBr_3 (4.19 g, 15.5 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 9:1) wird **263** (2.19 g, 10.3 mmol, quantitativ) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 9:1, R_f = 0.14]



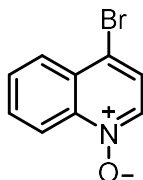
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (ddd, J = 7.03, 6.8, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.65 (ddd, J = 7.3, 7.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 149.8, 148.9, 134.1, 130.4, 129.9, 127.9, 127.8, 126.8, 125.0.

Versuch 20: 4-Bromchinolin-*N*-oxid (112)

Das 4-Bromchinolin (**263**) (1.00 g, 4.80 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (3.23 g, 14.4 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Bei Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **112** (0.69 g, 4.37 mmol, 89%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.11]

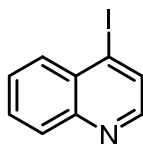


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.17 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 142.2, 135.3, 131.2, 129.9, 129.3, 128.7, 124.5, 120.4, 119.9.

Versuch 21: 4-Iodchinolin (**264**)

4-Hydroxychinolin (**262**) (290 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 6** mit PI_3 (1.40 g, 3.00 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. **264** (458 mg, 1.79 mmol, 89%) wird nach Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten.



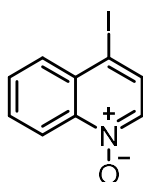
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.06–8.00 (m, 3 H, 3x Ar-H), 7.76 (dd, J = 6.7, 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (dd, J = 7.0, 8.3 Hz, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 149.7, 148.1, 132.6, 131.8, 130.4, 130.7, 128.2, 112.0, 109.9.

Versuch 22: 4-Iodchinolin-*N*-oxid (**265**)

4-Iodchinolin (**264**) (200 mg, 0.784 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (580 mg, 2.35 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. **265** (108 mg, 0.39 mmol, 50%) wird nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.16]



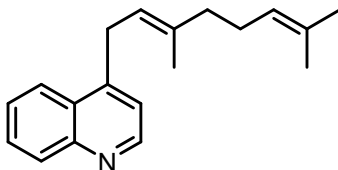
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 8.54 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.34 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.91–7.83 (m, 2 H, 2x Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 141.2, 135.4, 132.3, 132.2, 131.4, 131.2, 130.5, 119.7, 94.9.

Versuch 23: 4-Geranylchinolin (104)

4-Iodchinolin (**266**) (50.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (21.9 mg, 0.55 mmol, 2.8 eq), Pd(PPh₃)₄ (68.9 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq) und der Geranylboronsäure (**111**) (0.24 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 1:1) wird **104** (9.0 mg, 0.03 mmol, 17%) als brauner Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:1, R_f = 0.50]



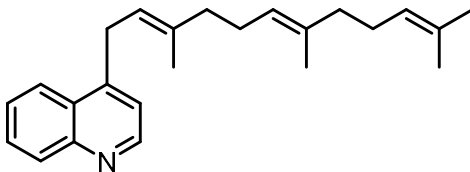
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.79 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.75 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.62 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, Ar-H), 5.37–5.33 (m, 1 H, CH), 5.14–4.97 (m, 1 H, CH), 3.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.2–2.04 (komb. m, 4 H, CH₂CH₂), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 1.57 (s, 3 H, CH₃), 1.52 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 150.3, 147.8, 137.2, 130.9, 129.6, 129.1, 127.1, 126.4, 124.1, 123.9, 121.7, 121.0, 120.5, 39.1, 30.0, 25.9, 25.5, 17.5, 15.9.

Versuch 24: 4-Farnesylchinolin (267)

4-Iodchinolin (**264**) (51.3 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) werden gemäß **AAV 13** mit NaOH (21.9 mg, 0.55 mmol, 2.8 eq), Farnesylboronsäurepinakolester (**252**) (83.9 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq) und Pd(PPh₃)₄ (68.0 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1 v:v) Mischung umgesetzt. **267** (53 mg, 0.16 mmol, 79%) wird nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) als braunes Harz erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:1, R_f = 0.50]



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.77 (dd, *J* = 4.2, 4.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.74 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.62 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, Ar-H), 5.54–5.33 (m, 1 H, CH), 5.16–4.96 (komb.

m, 2 H, 2x CH), 3.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.12–1.84 (komb. m, 8 H, 2x CH₂CH₂), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 1.59 (s, 3 H, CH₃), 1.55 (s, 3 H, CH₃), 1.51 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 150.3, 137.2, 135.4, 134.5, 130.6, 129.6, 129.1, 127.1, 126.4, 125.4, 124.1, 123.7, 121.1, 120.5, 39.2, 39.1, 30.1, 26.1, 25.8, 25.5, 17.5, 16.0, 15.8.

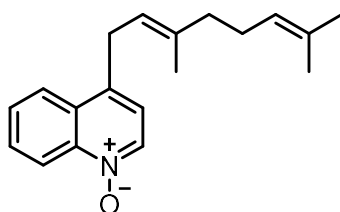
Versuch 25: 4-Geranylchinolin-*N*-oxid (114)

4-Bromchinolin-*N*-oxid (**112**) (125 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq) wird mit Pd₂(dba)₃ (137 mg, 0.15 mmol, 0.3 eq), SPhos (125 mg, 0.30 mmol, 0.6 eq), NaOH (55.9 mg, 1.40 mmol, 2.8 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.60 mmol, 1.2 eq) gemäß **AAV 12** umgesetzt. **114** (48.0 mg, 0.17 mmol, 34%) wird nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH, 1:8:1) als gelbes Harz erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.23]

4-Iodchinolin-*N*-oxid (**265**) (149 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq) wird mit Pd(PPh₃)₄ (191 mg, 0.16 mmol, 0.3 eq), NaOH (62.0 mg, 1.55 mmol, 2.8 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.66 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung gemäß **AAV 13** umgesetzt. **114** (31.0 mg, 0.11 mmol, 19%) wird nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: 100% EtOAc → 100% EtOH) als gelbes Harz erhalten.

[DC: 100% EtOH, R_f = 0.59]



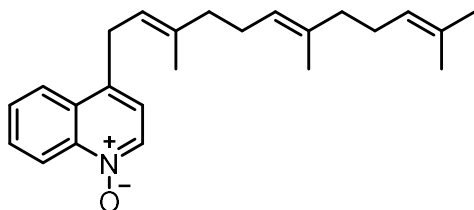
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 5.36–5.33 (m, 1 H, CH), 5.13–5.05 (m, 1 H, CH), 3.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH₂-Chionlin), 2.19–2.13 (komb. m, 4 H, 2x CH₂), 1.75 (s, 3 H, CH₃), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 140.9, 138.9, 138.4, 135.3, 131.8, 130.1, 129.4, 128.5, 124.4, 123.9, 120.5, 120.1, 119.9, 39.6, 30.3, 26.4, 25.7, 17.7, 16.3.

Versuch 26: 4-Farnesylchinolin-*N*-oxid (115)

4-Iodchinolin-*N*-oxid (**265**) (41 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (16.9 mg, 0.42 mmol, 2.8 eq), Farnesylboronsäurepinakolester (**252**) (60.3 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq), und Pd(PPh₃)₄ (52.3 mg, 0.04 mmol, 0.3 eq) in einer Mischung aus Dioxan/H₂O (6:1 v:v) umgesetzt. **115** (28 mg, 0.08 mmol, 52%) wird nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) als braunes Harz erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.28]



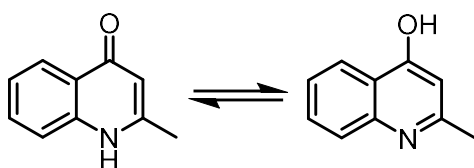
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.50 (dd, *J* = 6.0, 6.2 Hz, 1 H, Ar-H), 8.13 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.75 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, Ar-H), 5.35–5.30 (m, 1 H, CH), 5.05–4.97 (komb. m, 2 H, 2x CH), 3.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.19–2.03 (komb. m, 4 H, CH₂CH₂), 1.96–1.83 (komb. m, 4 H, CH₂CH₂), 1.73 (s, 3 H, CH₃), 1.58 (s, 3 H, CH₃), 1.51 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 140.6, 137.4, 136.2, 134.5, 130.6, 129.9, 128.9, 128.5, 125.1, 124.0, 123.7, 120.9, 120.8, 119.5, 39.2, 39.1, 31.5, 29.6, 26.1, 25.8, 25.4, 17.5, 16.0, 15.8.

Versuch 27: 4-Hydroxy-2-methylchinolin (268)

Die Verbindung 4-Hydroxy-2-methylchinolin (**268**) liegt mit dem 2-Methylchinolin-4(1*H*)-on (**261**) im Gleichgewicht. Verbindung **261** wurde bereits in **Versuch 1** synthetisiert, allerdings unter anderen Reaktionsbedingungen.

Anilin (**58**) (5.50 ml, 60.0 mmol, 1.0 eq) wird mit Acetessigester (**56**) (7.58 ml, 60.0 mmol, 1.0 eq) und CAN (1.67 g, 3.0 mmol, 0.05 eq) gemäß **AAV 3** zu dem Enamin **260** umgesetzt. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung mit Ph₂O gemäß **AAV 4** cyclisiert. Nach Filtration wird **268** (3.52 g, 22.1 mmol, 46%) als beiger Feststoff erhalten.



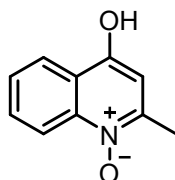
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.55 (s, 1 H, OH), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.24 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 5.90 (s, 1 H, Ar-H), 2.33 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 176.8, 149.5, 140.1, 131.3, 124.7, 124.4, 122.6, 117.7, 108.4, 19.44.

Versuch 28: 4-Hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (270)

4-Hydroxy-2-methylchinolin (**268**) (796 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (2.61 g, 15.0 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOH 1:1) wird **270** (425 mg, 2.43 mmol, 48%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOH 1:1, R_f = 0.18]



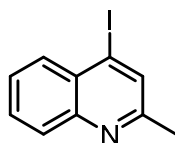
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 8.19 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.67 (dd, J = 7.0, 6.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.37 (dd, J = 7.8, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.20 (s, 1 H, Ar-H), 2.45 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 180.6, 153.2, 141.7, 133.5, 126.1, 125.5, 125.2, 119.1, 106.7, 19.9.

Versuch 29: 4-Iod-2-methylchinolin (269)

2-Methyl-4-hydroxychinolin (**268**) (397 mg, 2.49 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 6** mit PI_3 (1.7 g, 4.12, 1.5 eq) in DMF (25 ml) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht aufgetaut und gerührt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:9) wird **269** (183 mg, 0.72 mmol, 28%) als brauner Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:9, R_f = 0.14]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.09 (s, 1 H, Ar-H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.77 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (ddd, J = 7.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 2.61 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 158.9, 145.9, 133.2, 130.9, 130.4, 128.9, 127.9, 127.5, 112.2, 23.9.

Versuch 30: 4-Iod-3-methylchinolin-*N*-oxid (271)

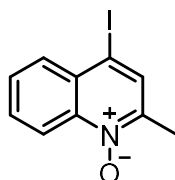
Methode A:

4-Hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**270**) (100 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 6** mit PI₃ (358 mg, 0.86 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht aufgetaut und gerührt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOH 1:1) wird kein Produkt **271** erhalten.

Methode B:

4-Iod-2-methylchinolin (**269**) (177 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (513 mg, 2.08 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufarbeitung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **271** (80.0 mg, 0.28 mmol, 40%) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.32]



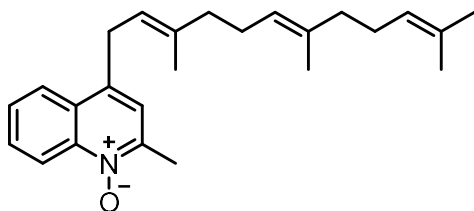
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.24 (s, 1 H, Ar-H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.86 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 2.53 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 145.5, 141.0, 133.5, 132.1, 130.9, 130.1, 129.3, 119.4, 94.1, 17.5.

Versuch 31: 4-Farnesyl-2-methylchinolin-*N*-oxid (266)

4-Iod-2-methylchinolin-*N*-oxid (**271**) (67.0 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (26.3 mg, 0.66 mmol, 2.8 eq), Pd(Ph₃)₄ (81.5 mg, 0.07 mmol, 0.3 eq) und

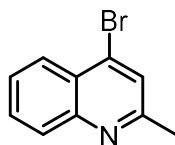
Farnesylboronsäurepinakolester (**252**) (93.7 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1 v:v) Mischung umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird kein Produkt **266** erhalten.



Versuch 32: 4-Brom-2-methylchinolin (**272**)

4-Hydroxy-2-methylchinolin (**268**) (2.00 g, 12.6 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 5** mit PBr₃ (1.80 ml, 18.8 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:1) wird **272** (1.36 g, 6.11 mmol, 48%) als braune Flüssigkeit erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:1, R_f = 0.25]



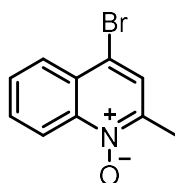
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.12 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.0 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.72 (ddd, *J* = 7.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.59 (s, 1 H, Ar-H), 7.57 (ddd, *J* = 7.3, 6.8, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 2.71 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 158.8, 148.4, 134.1, 130.3, 128.9, 126.9, 126.5, 126.0, 125.7, 24.9.

Versuch 33: 4-Brom-2-methylchinolin-*N*-oxid (**245**)

4-Brom-2-methylchinolin (**272**) (1.31 g, 5.89 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (4.38 g, 17.7 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufarbeitung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:1) wird **245** (644 mg, 2.70 mmol, 45%) als brauner Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:1, R_f = 0.12]



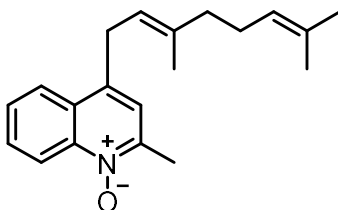
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.13 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.81 (ddd, J = 7.3, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.70 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.63 (s, 1 H, Ar-H), 2.70 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 145.9, 142.2, 131.2, 128.8, 128.1, 127.7, 126.2, 120.0, 139.4, 18.50.

Versuch 34: 4-Geranyl-2-methylchinolin-*N*-oxid (**246**)

4-Brom-2-methylchinolin-*N*-oxid (**245**) (103 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (48.6 mg, 1.22 mmol, 2.8 eq), Pd(Ph₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol, 0.3 eq) und der Geranylboronsäure (**111**) (0.52 mmol, 1.2 eq) umgesetzt. Nach Aufarbeitung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: 100% EtOAc \rightarrow 100% EtOH) wird **246** (61 mg, 0.22 mmol, 49%) als gelbes Harz erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.02]

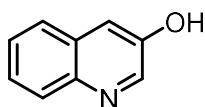


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.76 (dd, J = 7.5, 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.62 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.15 (s, 1 H, Ar-H), 5.35 (t, J = 6.9 Hz, 1 H, CH), 5.14–5.08 (m, 1 H, CH), 3.72 (d, J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.71 (s, 3 H, CH₃), 2.21–2.12 (komb. m, 4 H, CH₂CH₂), 1.77 (s, 3 H, CH₃), 1.67 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 145.3, 141.1, 138.5, 137.0, 131.7, 129.9, 128.2, 127.4, 124.3, 123.8, 122.3, 120.2, 120.1, 39.57, 30.3, 26.4, 25.7, 18.3, 17.7, 16.3.

Versuch 35: 3-Hydroxychinolin-*N*-oxid (275)^[150]

3-Aminochinolin (**40**) (3.00 g, 20.8 mmol, 1.0 eq) und Na₂S₂O₅ (10.9 g, 56.7 mmol, 2.7 eq) werden in dest. H₂O (1.5 ml/mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wird drei Tage unter Rückfluss erhitzt und danach auf RT abgekühlt. Der pH-Wert wird mit 30%iger NaOH-Lösung auf pH = 8 eingestellt und für 4 h erneut unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird wieder auf RT abgekühlt. Der Feststoff wird abfiltriert und **275** (3.01 g, 20.8 mmol, quantitativ) wird als gelber Feststoff erhalten.

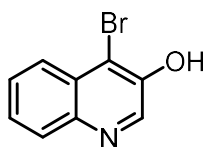


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.91–7.88 (m, 1 H, Ar-H), 7.79–7.77 (m, 1 H, Ar-H), 7.51–7.46 (komb. m, 3 H, 3x Ar-H), 3.45 (br. s, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 150.9, 143.9, 142.4, 129.1, 128.6, 126.7, 126.5, 125.8, 115.3.

Versuch 36: 4-Brom-3-hydroxychinolin (276)

3-Hydroxychinolin (**275**) (505 mg, 3.44 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 10** mit Br₂ (0.14 ml, 5.16 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. Nach Filtration wird **276** (678 mg, 3.03 mmol, 87%) als brauner Feststoff erhalten.



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9.71 (s, 1 H, OH), 8.79 (s, 1 H, Ar-H), 8.11 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H, Ar-H), 8.08 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.77 (ddd, *J* = 7.0, 6.5, 1.5 Hz, 2 H, 2x Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 149.3, 139.8, 138.6, 129.5, 128.7, 128.4, 125.8, 125.5, 119.9.

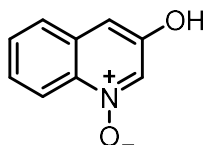
Versuch 37: 3-Hydroxychinolin-*N*-oxid (277)

3-Hydroxychinolin (**275**) (1.83 g, 9.53 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (7.06 g, 28.7 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc/AcOH 99:1) wird kein Produkt **275** erhalten.

3-Hydroxychinolin (**275**) (0.50 g, 3.44 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 9** mit dem H₂O₂-Harnstoffaddukt (2.45 g, 8.61 mmol, 2.5 eq) und dem Phthalsäureanhydrid (1.28 g, 8.61 mmol, 2.5 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient:

PE/EtOAc/EtOH 75:20:5 → 10% EtOH/CHCl₃) wird **275** (398 mg, 2.47 mmol, 72%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: 10% EtOH/CHCl₃, R_f = 0.30]

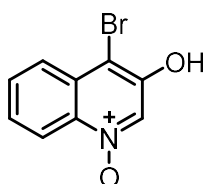


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.67 (br. s, OH), 8.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.62–7.52 (komb. m, 2 H, 2x Ar-H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 151.5, 136.3, 130.4, 128.9, 128.7, 127.2, 126.6, 118.7, 107.5.

Versuch 38: 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**)

Das 3-Hydroxychinolin-*N*-oxid (**277**) (100 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 10** mit Br₂ (0.03 ml, 1.03 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. **116** (138 mg, 0.61 mmol, 90%) wird nach Filtration als beiger Feststoff erhalten.

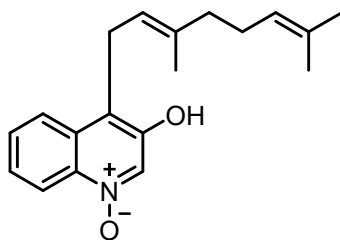


¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.40 (br. s, 1 H, OH), 8.44 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.40 (s, 1 H, Ar-H), 8.06 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.65 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.8, 136.9, 130.4, 128.8, 127.9, 127.4, 125.8, 119.4, 102.2.

Versuch 39: 4-Geranyl-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**117**): Synthese über Suzuki-Kupplung

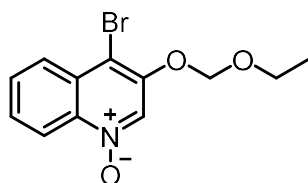
4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (95.5 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (44.8 mg, 1.12 mmol, 2.8 eq), dem „superstable“ Pd-Katalysator (Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphine)palladium(0) (254 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq) und der Geranylboronsäure (**111**) (0.48 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc/EtOH 3:6:1) wird kein Produkt **117** erhalten.

**Versuch 40: 4-Brom-3-(ethoxymethox)chinolin-*N*-oxid (279)**

4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (52 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 15** Methode A mit K_2CO_3 (59.9 mg, 0.43 mmol, 2.0 eq) und EOM-Cl (**278**) (0.03 ml, 0.33 mmol, 1.5 eq) für 4 h auf 60 °C erhitzt. Nach der Aufarbeitung konnte kein Produkt **279** isoliert werden.

4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (52 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 15** Methode B mit NaH 60% (32.7 mg, 0.83 mmol, 2.0 eq) und EOM-Cl (**278**) (0.08 ml, 0.83 mmol, 2.0 eq) bei 80 °C über Nacht umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **279** (6 mg, 0.02 mmol, 5%) als brauner Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.42]



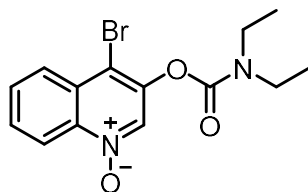
1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.82 (s, 1 H, Ar-H), 8.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.87–7.7 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.51 (s, 2 H, O-CH₂-O), 3.77 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm): Auf Grund der zu geringen Menge an Substanz **279**, war die Aufnahme eines ^{13}C -Spektrums nicht möglich.

Versuch 41: 4-Brom-3-((carbamoyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (281)

4-Brom-3-hydroxy-chinolin-*N*-oxid (**116**) (97.8 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 16** Methode A mit NaOH (24.8 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq) und Diethylcarbamoylchlorid (**280**) (0.26 ml, 2.07 mmol, 5.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: 100% EtOAc → *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **281** (16 mg, 0.05 mmol, 11%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.23]

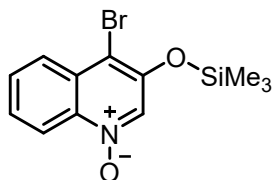


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.85 (s, 1 H, Ar-H), 8.59–8.56 (m, 1 H, Ar-H), 8.24–8.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.93–7.90 (m, 2 H, 2x Ar-H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2), 3.35 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, CH_3), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 151.5, 143.4, 139.9, 132.9, 130.9, 130.6, 127.7, 127.2, 119.6, 42.2, 41.9, 14.1, 13.1. Das fehlende Signal liegt im Grundrauschen des Spektrums.

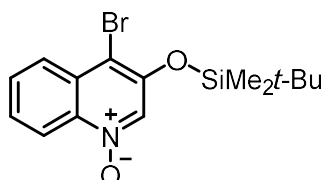
Versuch 42: 4-Brom-3-((trimethylsilyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (**284**)

4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (98.4 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 17** Methode A mit NaOH (24.8 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq) und Trimethylsilylchlorid (**282**) (0.26 ml, 2.07 mmol, 5.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung wird kein Produkt **284** erhalten.



Versuch 43: 4-Brom-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (**285**)

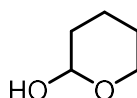
4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (101 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 17** Methode B mit NaH (24.8 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (**283**) (328 mg, 2.07 mmol, 5.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung wird kein Produkt **285** erhalten.



Versuch 44: Tetrahydropyran-2-ol (287)

Zu einer 0 °C kühlen 2 M HCl-Lösung (0.2 ml/mmol) wird über die Dauer von 40 min. das 3,4-Dihydropyran (**286**) (2.71 ml, 30.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 ml) gequentscht und mit CH₂Cl₂ (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. **287** (456 mg, 4.46 mmol, 14%) wird als klare Flüssigkeit erhalten.



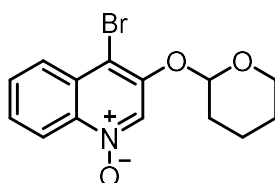
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.90–4.88 (m, 1 H, CH), 4.04–3.99 (m, 1 H), 3.36 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.56–3.50 (m, 1 H), 1.90–1.76 (m, 2 H), 1.53 (m, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 94.4, 63.8, 31.9, 25.2, 20.2.

Versuch 45: 4-Brom-3-((tetrahydropyranyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (288)

Zu wfr. Dioxan (3 ml) werden unter Argonatmosphäre 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (97.6 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq), PPh₃ (120 mg, 0.455 mmol, 1.1 eq) und Tetrahydropyran-2-ol (**287**) (48 mg, 0.46 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Zu dieser Lösung wird DIAD (0.09 ml, 0.45 mmol, 1.1 eq) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht und mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 70 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird kein Produkt **288** erhalten.

**Versuch 46: 3-Acetoxy-4-bromchinolin-*N*-oxid (290)**Methode 1:

Das unter Argonatmosphäre in wfr. CH₂Cl₂ (20 ml) gelöste 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxids (**116**) (264 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq) wird mit Pyridin (0.20 ml, 2.48 mmol, 2.3 eq) und

Essigsäureanhydrid (0.22 ml, 2.33 mmol, 2.1 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird sie mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht und mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 5:4:1) wird **290** (118 mg, 0.44 mmol, 40%) als roter Feststoff erhalten.

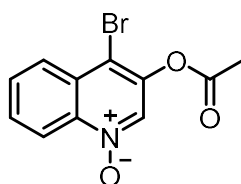
[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 5:4:1, R_f = 0.40]

Methode 2:

Unter Argonatmosphäre wird das NaH 60% auf Paraffin (32 mg, 0.83 mmol, 2.0 eq) in *n*-Hexan suspendiert und 45 min. bei RT gerührt. Das *n*-Hexan wird entfernt und das NaH wird im Argonstrom getrocknet. Danach wird das NaH in wfr. Dioxan (4.2 ml) suspendiert und das 4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) zugegeben und 90 min. bei RT gerührt. Das Essigsäureanhydrid (**289**) (0.08 ml, 0.83 mmol, 2.0 eq) wird zugefügt und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Der pH-Wert der wässrigen Lösung wird auf pH ≈ 7-8 eingestellt. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **290** (75 mg, 0.27 mmol, 64%) als lachsfarbener Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.38]

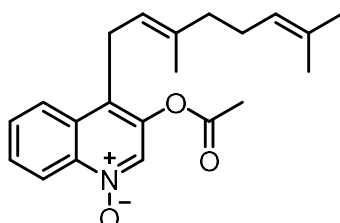


¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.87 (s, 1 H, Ar-H), 8.59–8.55 (m, 1 H, Ar-H), 8.23–8.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.94–7.90 (m, 2 H, 2x Ar-H), 2.42 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 167.9, 142.7, 140.1, 132.2, 131.0, 130.9, 127.8, 127.3, 119.6, 111.7, 20.5.

Versuch 47: 3-Acetoxy-4-geranylchinolin-*N*-oxid (291)

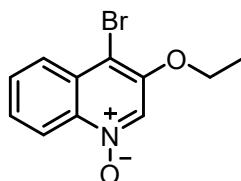
3-Acetoxy-4-bromchinolin-*N*-oxid (**290**) (65 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (39.6 mg, 0.99 mmol, 2.8 eq), Pd(PH₃)₄ (122 mg, 0.11 mmol, 0.3 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.43 mmol, 1.5 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 3:6:1) wird kein Produkt **291** erhalten.

**Versuch 48: 4-Brom-3-ethoxychinolin-*N*-oxid (293)**

4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (118 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq), NaH 60% (420 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq) und Ethyliodid (**292**) (0.07 ml, 0.75 mmol, 1.5 eq) werden gemäß **AAV 18** Methode B umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird kein Produkt **293** erhalten.

4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (70 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (80.2 mg, 0.58 mmol, 2.0 eq) und Ethyliodid (**292**) (0.04 ml, 0.44 mmol, 1.5 eq) werden gemäß **AAV 18** Methode A, in DMSO (3.0 ml) bei 80 °C für 4 h, umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **293** (41 mg, 0.15 mmol, 44%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.33]



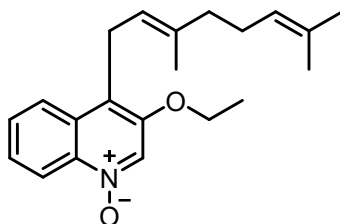
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.79 (s, 1 H, Ar-H), 8.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.80 (ddd, *J* = 7.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.71 (ddd, *J* = 7.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 149.5, 137.5, 130.5, 128.4, 128.3, 127.2, 126.3, 119.4, 105.0, 66.6, 14.7.

Versuch 49: 3-Ethoxy-4-geranylchinolin-*N*-oxid (294)

4-Brom-3-ethoxychinolin-*N*-oxid (**293**) (108 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit K_3PO_4 (169.1 mg, 0.80 mmol, 2.0 eq), $Pd_2(dba)_3$ (109 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq), SPhos (51.2 mg, 0.12 mmol, 0.3 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.48 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/ H_2O (6:1 v:v) Mischung umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **294** (62 mg, 0.19 mmol, 47%) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc/EtOH 1:8:1, R_f = 0.50]



1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.68 (s, 1 H, Ar-H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.71–7.62 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.12–5.08 (m, 1 H, CH), 4.96–4.93 (m, 1 H, CH), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2 -SG), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2 H, CH_2 -Chinolin), 2.00–1.91 (komb. m, 4 H, CH_2CH_2), 1.81 (s, 3 H, CH_3), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 1.46 (s, 3 H, CH_3), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 149.3, 136.9, 135.6, 130.6, 128.9, 128.6, 127.4, 126.6, 124.6, 123.8, 122.3, 121.4, 119.2, 65.9, 39.0, 25.9, 25.3, 22.9, 17.4, 16.1, 14.8.

Versuch 50: 4-Geranyl-3-hydroxyquinolin-*N*-oxid (117): Synthese durch Abspaltung der EthylschutzgruppeMethode A.^[161]

Zu dem in DMSO (2 ml) gelösten 3-Ethoxy-4-geranylchinolin-*N*-oxid (**294**) (30 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) werden $AlCl_3$ (24.5 mg, 0.18 mmol, 2.0 eq) und Thioharnstoff (7.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und es wird 5%ige HCl-Lösung (10 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird kein Produkt **117** erhalten.

Methode B:^[162]

Zu dem in Dioxan (22 ml) gelösten 3-Ethoxy-4-geranylchinolin-*N*-oxid (**294**) (42 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) wird langsam BBr₃ (0.26 ml, 0.26 mmol, 2.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 min bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O (25 ml) gequentscht und mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird kein Produkt **117** erhalten.

Methode C:^[163]

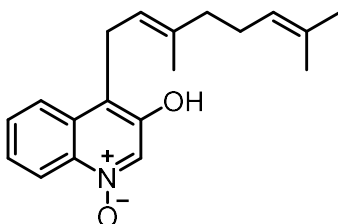
Zu dem in 1,2-Dichlorethan (0.5 ml) gelösten 3-Ethoxy-4-geranylchinolin-*N*-oxid (**294**) (24.8 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) wird BBr₃•SMe₂ (1 M Lösung in DCM) (0.09 ml, 0.08 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h auf 85 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (25 ml) gequentscht und 15 min. bei RT gerührt. Es wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird kein Produkt **117** erhalten.

Methode D:^[164]

Wfr. AlCl₃ (31.1 mg, 0.23 mmol, 2.0 eq) wird zusammen mit *N,N*-Dimethylanilin (0.04 ml, 0.23 mmol, 2.0 eq) in wfr. Toluol (0.5 ml) gelöst. Diese Mischung wird 15 min. bei RT gerührt. Anschließend wird, das in wfr. Toluol (0.5 ml) gelöste 3-Ethoxy-4-geranylchinolin-*N*-oxid (**294**) (38 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) langsam zur Reaktionsmischung zugetropft und diese für 3 h auf 110 °C erhitzt.

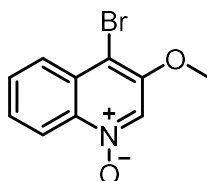
Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser ausgegossen. Der pH-Wert wird mit HCl auf pH ≈ 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Toluol (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird kein Produkt **117** erhalten.



Versuch 51: 4-Brom-3-methoxychinolin-*N*-oxid (296)

4-Brom-3-hydroxychinolin-*N*-oxid (**116**) (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (224 mg, 0.83 mmol, 4.0 eq) und Methyljodid (**295**) (0.04 ml, 0.62 mmol, 1.5 eq) werden gemäß **AAV 18** Methode A, in DMSO (4.1 ml) für 4 h bei 80 °C, umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 3:6:1) wird **296** (49 mg, 0.19 mmol, 47%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 3:6:1, R_f = 0.33]



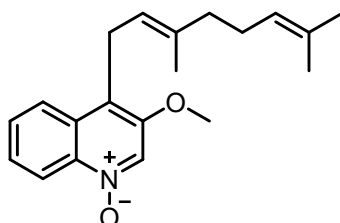
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.81 (s, 1 H, Ar-H), 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.81 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 4.05 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 150.2, 137.5, 130.6, 128.4, 128.2, 126.4, 126.2, 119.4, 104.4, 58.0.

Versuch 52: 4-Geranyl-3-methoxychinolin-*N*-oxid (297)

4-Brom-3-methoxychinolin-*N*-oxid (**296**) (44 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit NaOH (19.4 mg, 0.48 mmol, 2.8 eq), Pd(Ph₃)₄ (60.0 mg, 0.05 mmol, 0.3 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.21 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 3:6:1) wird **297** (15 mg, 0.05 mmol, 25%) als gelbes Harz erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc/EtOH 3:6:1, R_f = 0.41]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.71 (s, 1 H, Ar-H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.71–7.60 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.10–5.07 (m, 1 H, CH), 4.96–4.93 (m, 1 H,

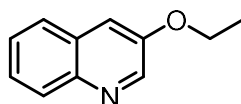
CH), 3.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.00–1.91 (komb. m, 4 H, CH₂CH₂), 1.81 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 135.7, 127.7, 127.4, 125.8, 124.5, 123.8, 121.4, 118.7, 105.0, 57.6, 25.9, 25.3, 17.4. Die fehlenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums.

Versuch 53: 3-Ethoxychinolin (299)

3-Hydroxychinolin (**275**) (69.8 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 18** Methode A mit K₂CO₃ (134 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq) und Ethyliodid (**292**) (0.08 ml, 0.96 mmol, 2.0 eq) in DMSO (4.8 ml) für 4 h auf 80 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) wird **299** (55 mg, 0.32 mmol, 65%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: PE/EtOAc 1:1, R_f = 0.55]



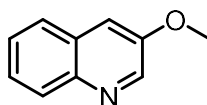
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.57–7.48 (m, 2 H, 2x Ar-H), 7.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH₂), 1.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 152.4, 144.8, 143.4, 129.1, 128.8, 126.9, 126.6, 126.5, 112.8, 63.8, 14.6.

Versuch 54: 3-Methoxychinolin (298)

3-Hydroxychinolin (**275**) (69.4 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 18** Methode A mit K₂CO₃ (128 mg, 0.95 mmol, 2.0 eq) und Methyljodid (**295**) (0.05 ml, 0.72 mmol, 1.5 eq) in DMSO (4.8 ml) für 4 h auf 40 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1) wird **298** (42.0 mg, 0.26 mmol, 55%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: PE/EtOAc 3:1, R_f = 0.26]



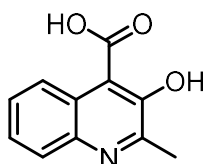
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.58–7.49 (m, 2 H, 2x Ar-H), 7.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 3.95 (s, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 153.1, 144.5, 143.4, 129.1, 128.8, 127.1, 126.6, 112.2, 55.43.

Versuch 55: 3-Hydroxy-2-methylchinolin-4-carbonsäure (41**)**^[65]

Zu einer Lösung aus Isatin (**36**) (30.0 g, 0.20 mmol, 0.1 eq) und 33%iger KOH-Lösung (185 ml) wird das Hydroxyaceton (30.0 ml, 0.43 mmol, 2.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird sie auf Eis ausgegossen und mit Et_2O (2 x 100 ml) extrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit Essigsäure auf pH = 6-7 eingestellt. Der dabei entstehenden gelbe Feststoff wird abfiltriert und mit dest. H_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet. **41** (40.6 g, 0.20 mmol, quantitativ) wird als gelber Feststoff erhalten.



^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.22 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.53–7.43 (m, 2 H, 2x Ar-H), 2.61 (3 H, CH_3).

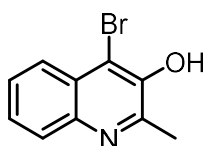
^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): Auf Grund der schlechten Löslichkeit der Substanz **41**, auch in anderen deuterierten Lösemitteln, ist die Aufnahme eines ^{13}C -NMR Spektrums nicht möglich.

Versuch 56: 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (98**)**^[66]

Zu einer Lösung aus 3-Hydroxy-2-methylchinolin-4-carbonsäure (**41**) (944 mg, 4.65 mmol, 1.0 eq) in THF (46 ml) wird das NBS (869 mg, 4.88 mmol, 1.05 eq) zugegeben und über Nacht auf 50 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, das THF wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt, so dass **98** (953 mg, 4.00 mmol, 86%) als gelber Feststoff erhalten wird.

[DC: PE/EtOAc 1:1, R_f = 0.42]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.07 (s, 1 H, Ar-H), 7.94–7.92 (m, 1 H, Ar-H), 7.90–7.87 (m, 1 H, Ar-H), 7.60–7.58 (m, 2 H, 2x Ar-H), 2.64 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 152.6, 147.0, 142.3, 128.4, 127.3, 127.2, 126.9, 124.9, 114.9, 21.4.

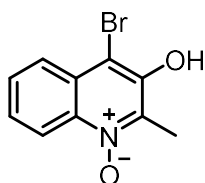
Versuch 57: 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (253)

Methode A:

4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (121 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (374 mg, 1.52 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird kein Produkt **253** erhalten.

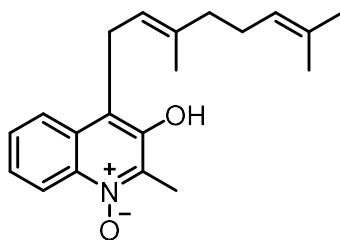
Methode B:

4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (136 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq) gemäß **AAV 9** mit dem H_2O_2 -Harnstoff-Addukt 33-37% (415 mg, 1.43 mmol, 2.5 eq) und dem Phthalsäureanhydrid (212 mg, 1.43 mmol, 2.5 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: PE/EtOAc/EtOH 75:20:5 \rightarrow 10% EtOH/ CHCl_3) wird kein Produkt **253** erhalten.



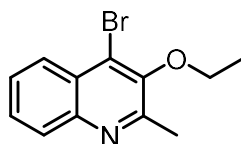
Versuch 58: 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**93**): durch direkte Suzuki-Kupplung

4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**253**) (siehe Versuch 74) (25.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.40 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (4.30 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), Cs_2CO_3 (64.2 mg, 0.20 mmol, 2.0 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.20 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/ H_2O Mischung (6:1 v:v) bei 90 °C für 48 h umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird kein Produkt **93** erhalten.

**Versuch 59: 4-Brom-3-ethoxy-2-methylchinolin (300)**

4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 18** Methode A mit K_2CO_3 (116 mg, 0.84 mmol, 2.0 eq) und Ethyliodid (**292**) (0.05 ml, 0.63 mmol, 1.5 eq), in DMSO (4.2 ml) bei 80 °C für 4 h, umgesetzt. nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) wird **300** (109 mg, 0.41 mmol, 97%) als weißer Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc 9:1, R_f = 0.17]



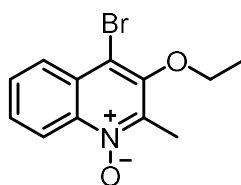
1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.11 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.66 (ddd, J = 7.0, 6.8, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2), 2.76 (s, 3 H, CH_3), 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 156.2, 149.4, 145.1, 128.8, 128.7, 127.9, 127.0, 126.4, 125.6, 69.4, 21.1, 15.6.

Versuch 60: 4-Brom-3-ethoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (301)

4-Brom-3-ethoxy-2-methylchinolin (**300**) (96.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (270 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **301** (72 mg, 0.25 mmol, 70%) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.19]



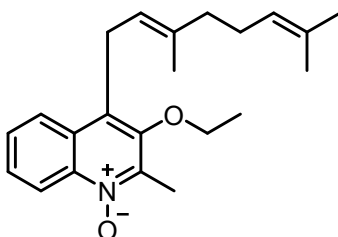
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.56–8.52 (m, 1 H, Ar-H), 8.15–8.13 (m, 1 H, Ar-H), 7.81–7.78 (m, 2 H, 2x Ar-H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 2.58 (s, 3 H, CH₃), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 149.4, 143.7, 139.2, 129.8, 129.7, 126.9, 126.3, 119.4, 111.6, 70.1, 15.3, 13.0.

Versuch 61: 3-Ethoxy-4-geranyl-2-methylchinolin-*N*-oxid (**302**)

4-Brom-3-ethoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**301**) (103 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit K₃PO₄ (163 mg, 0.75 mmol, 2.0 eq), Pd₂(dba)₃ (102 mg, 0.11 mmol, 0.3 eq), SPhos (46.0 mg, 0.11 mmol, 0.3 eq) und der Geranylboronsäure (**111**) (0.45 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird für 24 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **302** (39 mg, 0.11 mmol, 30%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.18]



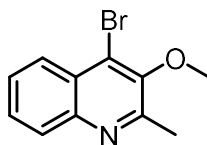
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.74–7.67 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.13–5.10 (m, 1 H, CH), 4.96–4.94 (m, 1 H, CH), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 3.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.54 (s, 3 H, CH₃), 2.02–1.96 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.84 (s, 3 H, CH₃), 1.51 (s, 3 H, CH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 157.3, 148.9, 142.5, 138.6, 135.9, 130.7, 128.6, 128.1, 126.9, 125.1, 123.8, 122.1, 119.3, 70.3, 38.9, 25.8, 25.3, 23.9, 17.5, 16.2, 15.4, 12.7.

Versuch 62: 4-Brom-3-methoxy-2-methylchinolin (**303**)

4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (99.4 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 18** Methode A mit K₂CO₃ (117 mg, 0.84 mmol, 2.0 eq) und Methyliodid (**295**) (0.03 ml, 0.63 mmol, 1.5 eq), in DMSO (4.2 ml) bei 80 °C für 4 h, umgesetzt. nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) wird **303** (101 mg, 0.40 mmol, 95%) als weißer Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc 9:1, R_f = 0.18]



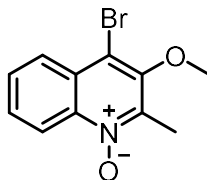
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.11 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.67 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 3.96 (s, 3 H, CH_3), 2.77 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 155.9, 150.2, 145.2, 128.9, 128.7, 127.8, 127.1, 126.3, 125.4, 60.6, 20.9.

Versuch 63: 4-Brom-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (304)

4-Brom-3-methoxy-2-methylchinolin (**303**) (51.0 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (148 mg, 0.59 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-chromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **304** (34.0 mg, 0.13 mmol, 64%) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.26]



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 8.56–8.54 (m, 1 H, Ar-H), 8.16–8.14 (m, 1 H, Ar-H), 7.82–7.80 (m, 2 H, 2x Ar-H), 3.89 (s, 3 H, CH_3), 2.59 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 150.3, 143.5, 139.3, 129.9, 129.7, 126.8, 126.3, 119.4, 111.4, 61.3, 12.9.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$	266.9895	
[M+H] ⁺	267.9968	267.9971

Versuch 64: 4-Geranyl-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (305)

4-Brom-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**304**) (55.0 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 14** mit Pd(dppf)Cl₂ (44.2 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (262 mg, 0.80 mmol, 4.0 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.24 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (3:1 v:v, 1.2 ml:0.41 ml) Mischung, für 96 h bei 90 °C, umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird **305** (8.0 mg, 0.02 mmol, 11%) als braunes Harz erhalten.

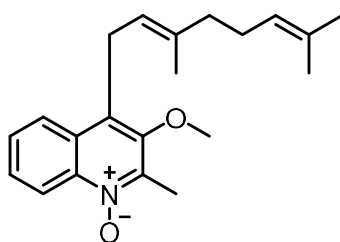
[DC: 1% EtOH/EtOAc, R_f = 0.12]

4-Brom-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**304**) (54.6 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit Cs₂CO₃ (130 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq), Pd(OAc)₂ (13.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), dppf (44.9 mg, 0.08 mmol, 0.4 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.24 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1 v:v) Mischung für 72 h bei 90 °C umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird **305** (20 mg, 0.06 mmol, 30%) als braunes Harz erhalten.

[DC: 1% EtOH/EtOAc, R_f = 0.17]

4-Brom-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**304**) (25.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit Cs₂CO₃ (68.2 mg, 0.21 mmol, 2.0 eq), Pd(PPh₃)₄ (6.10 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq) und Geranylboronsäurepinakolester (**74**) (47.6 mg, 0.18 mmol, 1.8 eq) in einer Dioxan/H₂O (6:1 v:v) Mischung für 48 h bei 90 °C umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **305** (24 mg, 0.07 mmol, 79%) als gelbes Harz erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.16]



HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₁ H ₂₇ NO ₂	325.2042	
[M+H] ⁺	326.2115	326.2119

Versuch 65: 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (93): Synthese durch Abspaltung der Methylschutzgruppe

Methode A:^[168]

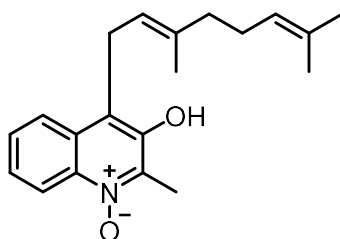
4-Geranyl-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**305**) (57.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) wird zusammen mit Lithiumchlorid (72.0 mg, 1.70 mmol, 10.0 eq) und *p*-TSA (292 mg, 1.70 mmol, 10.0 eq) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (1.30 ml, 7.6 ml/mmol) vorgelegt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 2 h auf 180 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit dest. H₂O (10 ml) gequenchst und mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H₂O (2 x 10 ml) und mit ges. NaCl-Lösung (2 x 10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufarbeitung durch Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: 1-10% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **93** erhalten.

Methode B:^[163]

Zu einer Lösung aus 4-Geranyl-3-methoxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**305**) (170 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq), unter Stickstoffatmosphäre, in 1,2-Dichlorethan (3 ml, 6 ml/mmol) wird BBr₃•SMe₂ (1 M Lösung in DCM) (0.57 ml, 0.57 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 6 h unter Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit dest. H₂O (10 ml) gequenchst und die wässrige Phase wird mit 1,2-Dichlorethan (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc/EtOH 97:3) wird kein Produkt **93** erhalten.

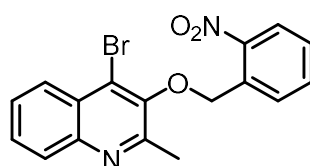


Versuch 66: 4-Brom-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin (306**)^[169]**

4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (238 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq), 2-Nitrobenzylbromid (260 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq), TBAB (163 mg, 0.52 mmol, 0.5 eq) und K₃PO₄ (320 mg, 1.51 mmol, 1.5 eq) werden in dest H₂O (4 ml) gelöst und 3.5 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O (5 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2) wird **306** (353 mg, 0.95 mmol, 94%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc 8:2, R_f = 0.21]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.18 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, Ar-H), 8.08 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.89 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.75 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.70 – 7.65 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.49 (s, 2 H, CH₂), 2.66 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 155.8, 148.4, 146.8, 144.7, 134.1, 132.2, 129.2, 129.1, 128.5, 127.4, 127.0, 125.9, 124.8, 124.7, 70.8, 54.6, 20.8.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	372.0109	
[M+H] ⁺	373.0182	373.0179

Versuch 67: 4-Brom-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (307**)**Methode A:

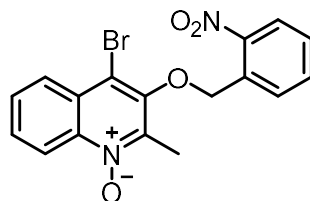
4-Brom-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin (**306**) (305 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (548 mg, 2.45 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufarbeitung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 3:7) wird **307** (9.0 mg, 0.02 mmol, 2%) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc 3:7, R_f = 0.24]

Methode B:

4-Brom-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin (**306**) (37.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 9** mit H₂O₂-Harnstoff-Addukt 33-37% (73.7 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) und Phthalsäureanhydrid (38.7 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 1:99) wird **307** (28.0 mg, 0.07 mmol, 72%) als gelber Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc 1:99, R_f = 0.35]



¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, Ar-H), 8.25–8.20 (m, 3 H, 3x Ar-H), 7.84–7.71 (m, 3 H, 3x Ar-H), 7.59 (dd, *J* = 7.5, 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 5.50 (s, 2 H, CH₂), 2.75 (s, 3 H, CH₃).

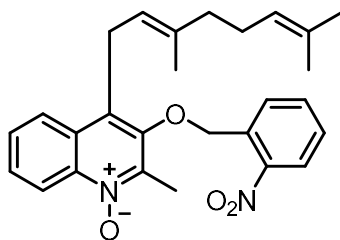
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.9, 146.5, 144.3, 140.2, 134.4, 132.7, 130.3, 129.5, 128.8, 128.6, 127.3, 126.9, 125.1, 120.1, 114.2, 72.0, 13.2.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	388.0059	
[M+H] ⁺	389.0132	389.0127

Versuch 68: 4-Geranyl-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (308**)**

4-Brom-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (**307**) (36.5 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit Cs₂CO₃ (68.6 mg, 0.21 mmol, 2.0 eq), Pd(OAc)₂ (2.1 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (4.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.12 mmol, 1.2 eq) in einer Toluol/H₂O (7:3, v:v) Mischung für 48 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **308** (24 mg, 0.05 mmol, 57%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.24]



¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.80 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.72 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.65–7.55 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.32 (s, 2 H, CH₂), 5.18–5.15 (m, 1 H, CH), 5.01–4.98 (m, 1 H, CH), 3.75 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.71 (s, 3 H, CH₃), 2.02–1.96 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.66 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃).

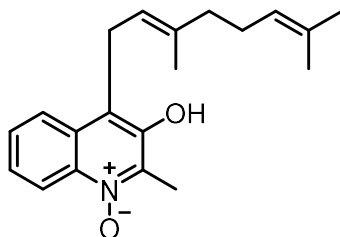
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.6, 146.5, 143.3, 139.6, 137.5, 134.3, 133.3, 131.7, 129.1, 129.0, 128.7, 128.2, 128.1, 127.4, 125.1, 124.9, 123.8, 121.3, 120.2, 72.8, 39.4, 26.4, 25.6, 24.6, 17.7, 16.5, 12.9.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	446.2206	
[M+H] ⁺	447.2278	447.2264

Versuch 69: 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (93): Abspaltung der Nitrobenzylschutzgruppe^[170]

Die Lösung aus 4-Geranyl-2-methyl-3-((*o*-nitrobenzyl)oxy)chinolin-*N*-oxid (**308**) (47 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (5 ml) wird für 2 h bei RT mit der UV-Lampe (200 μ W/cm², 365 nm) bestrahlt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit dest. H₂O gequentscht und mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flash-chromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:1) wird kein Produkt **93** erhalten.

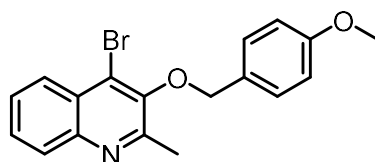


Versuch 70: 4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin (309)^[171]

Zu einer Lösung aus 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin (**98**) (3.99 g, 16.8 mmol, 1.0 eq) in Aceton (50 ml) werden K₂CO₃ (6.99 g, 50.4 mmol, 3.0 eq), Bu₄NI (1.87 g, 5.04 mmol, 0.3 eq) und *para*-Methoxybenzylchlorid (2.72 ml, 20.2 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 55 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (50 ml) gequentscht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 60 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2) wird **309** (5.60 g, 15.6 mmol, 93%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

[DC: PE/EtOAc 8:2, R_f = 0.17]



¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.59 (ddd, *J* = 8.3, 8.2, 1.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 5.04 (s, 2 H, CH₂), 3.85 (s, 3 H, CH₃-PMB), 2.71 (s, 3 H, CH₃).

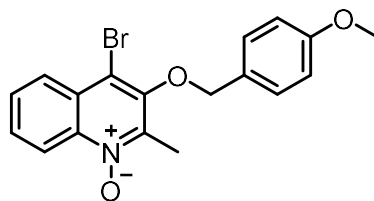
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 159.9, 156.3, 148.9, 145.2, 130.2, 128.9, 128.7, 128.4, 127.9, 127.1, 126.4, 125.8, 114.0, 74.9, 55.3, 21.3.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₂	357.0364	
[M+H] ⁺	358.0437	358.0427

Versuch 71: 4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (310)

4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin (**309**) (5.50 g, 15.4 mmol, 1.0 eq) werden gemäß **AAV 8** mit *m*-CPBA 70% (10.4 g, 46.0 mmol, 3.0 eq) umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 2:8) wird **310** (3.07 g, 8.21 mmol, 53%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc 2:8, R_f = 0.21]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.57–8.54 (m, 1 H, Ar-H), 8.20–8.17 (m, 1 H, Ar-H), 7.83–7.81 (m, 2 H, 2x Ar-H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 5.02 (s, 2 H, CH₂), 3.78 (s, 3 H, CH₃-PMB), 2.53 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 159.6, 149.0, 143.2, 139.3, 130.6, 129.9, 129.7, 127.8, 126.9, 126.4, 119.4, 113.9, 112.0, 75.4, 55.2, 13.2.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₃	373.0314	
[M+H] ⁺	374.0386	374.0392

Versuch 72: 4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**)

4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) (74.8 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 14** mit Pd(dppf)Cl₂ (43.2 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq). Cs₂CO₃ (262 mg, 0.80 mmol, 4.0 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.24 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/H₂O (3:1 v:v, 1.2 ml:0.41 ml) Mischung, für 96 h bei 90 °C, umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird **311** (10.0 mg, 0.02 mmol, 11%) als braunes Harz erhalten.

[DC: 1% EtOH/EtOAc, R_f = 0.13]

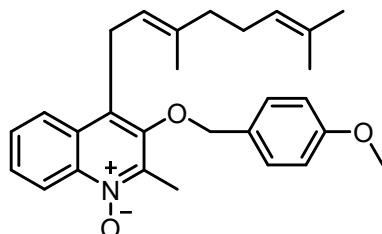
4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) (36.9 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit Pd(OAc)₂ (3.00 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (5.20 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), Cs₂CO₃ (67.0 mg, 0.20 mmol, 2.0 eq) und Geranylboronsäurepinakolester (**74**) (41.6 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq), in einer Dioxan/H₂O (6:1 v:v) Mischung für 48 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 1:99) wird **311** (26.0 mg, 0.06 mmol, 61%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: PE/EtOAc 1:99, R_f = 0.25]

4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) (37.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit Pd(OAc)₂ (3.00 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), 1,4-

Bis(diphenylphosphino)butan (5.30 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), Cs₂CO₃ (66.4 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq) und Geranylboronsäure (**111**) (0.12 mmol, 1.2 eq), in einer Dioxan/H₂O (6:1, v:v) Mischung für 24 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **311** (39.0 mg, 0.09 mmol, 90%) als gelbes Harz erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.36]



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.75–7.67 (m, 2 H, 2x Ar-H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 5.10–5.07 (m, 1 H, CH), 4.95–4.92 (m, 1 H, CH), 4.87 (s, 2 H, CH₂), 3.77 (s, 3 H, CH₃-PMB), 3.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.54 (s, 3 H, CH₃), 2.00–1.94 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.78 (s, 3 H, CH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.45 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 159.3, 148.4, 142.5, 138.5, 135.8, 130.5, 130.1, 128.5, 128.0, 127.9, 127.0, 126.6, 124.9, 123.6, 121.8, 119.1, 113.7, 75.8, 54.9, 38.9, 25.6, 25.1, 23.9, 17.3, 16.0, 12.8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.58 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.75–7.67 (m, 2 H, 2x Ar-H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 5.10–5.07 (m, 1 H, CH), 4.96–4.92 (m, 1 H, CH), 4.87 (s, 2 H, CH₂), 3.77 (s, 3 H, CH₃-PMB), 3.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.54 (s, 3 H, CH₃), 2.00–1.90 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.78 (s, 3 H, CH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.45 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 159.4, 148.6, 142.6, 138.7, 135.9, 130.7, 130.3, 128.7, 128.2, 128.1, 127.2, 126.8, 125.1, 123.8, 122.0, 119.3, 113.9, 75.9, 55.1, 39.0, 25.8, 25.3, 24.1, 17.5, 16.2, 12.9.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₈ H ₃₃ NO ₃	431.2460	
[M+H] ⁺	432.2533	432.2530

HPLC-Messung unter Normalphasenbedingungen: t_R = 19.8 min

Versuch 73: 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (93**) \triangleq Geranyl-Aurachin B:
durch Abspaltung der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe**

Variante 1: Mit DDQ

Methode A:

4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**) (31 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 19** mit DDQ (**214**) (17.9 mg, 0.08 mmol, 1.1 eq) in MeOH (0.6 ml) für 20 h bei RT gerührt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: 100% EtOAc \rightarrow 100% EtOH) wird kein Produkt **93** erhalten.

Methode B:^[174]

Zu dem in MeCN (8.5 ml) gelösten DDQ (**214**) (20.0 mg, 0.09 mmol, 1.5 eq) wird unter Argonatmosphäre das 4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**) (25.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT mit einer UV-Lampe (125 W, 366 nm) bestrahlt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht (10 ml) und mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird kein Produkt **93** erhalten.

Variante 2: Mit Cersalzen

Methode A: CAN^[176]

4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**) (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) wird in MeCN (1.03 ml) und Wasser (0.11 ml) vorgelegt während Ammoniumcernitrat (252 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 20 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit CH₂Cl₂ (30 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 15 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: 1-10% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt erhalten.

Methode B: CeCl₃•7H₂O

4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**311**) (107 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 20** mit CeCl₃•7H₂O (137 mg, 0.37 mmol, 1.5 eq) in MeCN (2.5 ml) für 4 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient:

1% EtOH/EtOAc → PE/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **93** (44 mg, 0.14 mmol, 56%) als braunes Harz erhalten.

[DC: 1% EtOH/EtOAc, R_f = 0.09]

Variante 3: mit NaCNBH₃ ^[177]

Unter N₂-Atmosphäre wird 4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methychinolin-*N*-oxid (**311**) (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (0.5 ml) gelöst. Die 1. Portion des BF₃•OEt₂ (7.08 µl, 0.06 mmol, 0.97 eq) und das NaCNBH₃ (9.4 mg, 0.11 mmol, 1.94 eq) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt. Nach 3 h wird auf RT abgekühlt um die 2. Portion des BF₃•OEt₂ (7.08 µl, 0.06 mmol, 0.97 eq) wird zugeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt.

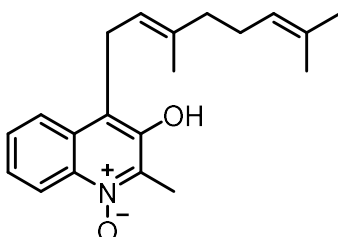
Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) und mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 5% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **93** erhalten.

Variante 4: mit Essigsäure

4-Geranyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methychinolin-*N*-oxid (**311**) (40.7 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) wird in Essigsäure (1 ml) gelöst und über Nacht auf 90°C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (5 ml) gequentscht und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl- Lösung (2 x 30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Gradient: *n*-Hexan/EtOAc 1:99 → 100% EtOAc) wird **93** (20.0 mg, 0.06 mmol, 68%) leicht verunreinigt als gelbes Öl erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.08]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.50 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.63–7.55 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.10–5.07 (m 1 H, CH), 4.98–4.94 (m, 1 H, CH), 3.73 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.56 (s, 3 H, CH₃), 2.01–1.90 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 146.6, 139.8, 136.7, 135.3, 130.7, 127.8, 127.1, 126.6, 124.1, 123.9, 122.1, 119.6, 119.3, 39.0, 25.9, 25.4, 17.5, 16.2, 12.6. Ein Signal liegt im Grundrauschen des Spektrums.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.73 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.89 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.61–7.54 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.22–5.19 (m, 1 H, CH), 5.03–4.99 (m, 1 H, CH), 3.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.62 (s, 3 H, CH₃), 2.10–2.02 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.85 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (s, 3 H, CH₃), 1.57 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 147.2, 141.6, 139.5, 137.1, 132.1, 128.0, 127.5, 127.3, 123.6, 123.5, 121.6, 120.4, 119.9, 39.6, 26.3, 25.7, 24.6, 17.7, 16.5, 12.3.

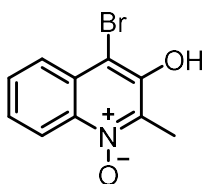
HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₀ H ₂₅ NO ₂	311.1885	
[M+H] ⁺	312.1958	312.1954

HPLC-Messung unter Normalphasenbedingungen: *t_R* = 40.4 min

Versuch 74: 4-Brom-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**253**)

4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) (400 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 20** mit CeCl₃•7H₂O (600 mg, 1.60 mmol, 1.5 eq) in MeCN (11 ml) für 3 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc/EtOH 1:8:1) wird **253** (176 mg, 0.69 mmol, 64%) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: PE/EtOAc/EtOH 1:8:1, *R_f* = 0.09]



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, Ar-H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.70 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 2.58 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 148.7, 141.0, 136.7, 129.3, 127.1, 126.7, 125.7, 119.4, 103.6, 13.0.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₁₀ H ₈ BrNO ₂	252.9738	
[M+H] ⁺	253.9811	253.9811

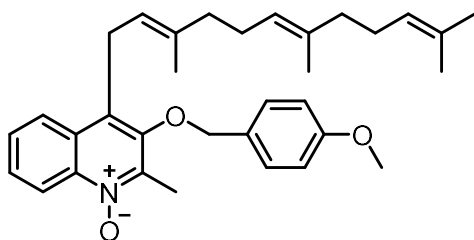
Versuch 75: 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (312)

4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) (37.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 13** mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.0 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq), Cs_2CO_3 (52.2 mg, 0.20 mmol, 2.0 eq) und Farnesylboronsäure (**113**) (0.12 mmol, 1.2 eq) in einer Dioxan/ H_2O (6:1 v:v) Mischung, für 72 h bei 90 °C, umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **312** (17.0 mg, 0.03 mmol, 33%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.18]

4-Brom-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**310**) (37.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 12** mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5.40 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), 1,4-Bis(diphenylphosphino)propan (4.90 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), Cs_2CO_3 (64.4 mg, 0.20 mmol, 2.0 eq) und Farnesylboronsäure (**113**) (0.12 mmol, 1.2 eq), in einer Dioxan/ H_2O (6:1, v:v) Mischung für 72 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% PE/EtOAc) wird **312** (36.0 mg, 0.07 mmol, 72%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: 1% PE/EtOAc, R_f = 0.19]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.97 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.74–7.65 (m, 2 H, 2x Ar-H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 5.10–5.07 (m 1 H, CH), 4.97–4.91 (m, 2 H, 2x CH), 4.86 (s, 2 H, CH_2), 3.77 (s, 3 H, CH_3 -PMB), 3.71 (d, J = 6.1 Hz, 2 H, CH_2 -Chinolin), 2.54 (s, 3 H, CH_3), 2.01–1.74 (m, 8 H, 2x CH_2CH_2), 1.78 (s, 3 H, CH_3), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 1.46 (s, 3 H, CH_3), 1.45 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 159.4, 148.6, 142.6, 138.7, 135.9, 134.4, 130.5, 130.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.1, 126.8, 125.1, 123.9, 123.5, 121.9, 119.3, 113.9, 75.9, 55.1, 39.0, 38.9, 26.1, 25.7, 25.4, 24.1, 17.4, 16.3, 15.7, 12.9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.79 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1 H-Ar-H), 7.69 (dd, J = 7.5, 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.59 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2x Ar-H), 5.16–5.14 (m, 1 H, CH), 5.06–5.01 (m, 2 H, 2x CH), 4.84 (s, 2 H, CH_2), 3.83 (s, 3 H, CH_3 -PMB), 3.76 (d, J = 5.9 Hz, 2 H, CH_2 -Chinolin), 2.70 (s, 3 H, CH_3), 2.08–1.87 (m, 8 H, 2x CH_2CH_2), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 1.65 (s, 3 H, CH_3), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 1.54 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 159.9, 148.8, 144.0, 139.3, 137.2, 135.3, 131.3, 129.9, 129.5, 128.9, 128.1, 127.9, 127.4, 124.9, 124.2, 123.7, 121.6, 120.1, 114.1, 76.7, 55.3, 39.6, 36.5, 26.7, 26.4, 25.7, 24.7, 17.6, 16.7, 15.9, 13.2.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3$	499.3086	
[M+H] ⁺	500.3159	500.3201

HPLC-Messung unter Normalphasenbedingungen: t_R = 16.6 min

**Versuch 76: 4-Farnesyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid \triangleq Aurachin B (17): durch
Abspaltung der *para*-Methoxybenzylschutzgruppe**

Variante 1: Mit DDQ

Methode A:^[197]

Zu dem in MeCN (7.5 ml) gelösten 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (25.6 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq) wird unter Argonatmosphäre das DDQ (**214**) (18.0 mg, 0.08 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT mit einer UV-Lampe (125 W, 366 nm) bestrahlt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenscht (10 ml) und mit CHCl_3 (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 5% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Methode B:^[198]

Zu einer 0 °C kalten Lösung aus 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (46.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (1.0 ml) wird zunächst DDQ (**214**) (57.0 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) und danach die Lösung des pH-Puffer (pH = 7) (0.2 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenscht (10 ml) und mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Variante 2: Mit Cersalzen

Methode A: CAN^[199]

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (38.0 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) wird in einer MeCN/H₂O (5:1, v:v) Mischung (28.5 ml/mmol) vorgelegt während Ammoniumcernitrat (166 mg, 0.30 mmol, 4.0 eq) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 3 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von 0.2 M HCl wird der pH-Wert auf pH < 7 eingestellt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird kein Produkt **17** erhalten.

Methode B: CeCl₃•7H₂O

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (52.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 20** mit CeCl₃•7H₂O (86.8 mg, 0.23 mmol, 2.2 eq) in MeCN (1.1 ml) für 4 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird **17** (17.0 mg, 0.04 mmol, 43% leicht verunr.) als gelbes Harz erhalten.

[DC: 1% EtOH/EtOAc, R_f = 0.10]

Methode C: CeCl₃•7H₂O und NaI^[126]

Zu einer Lösung aus 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (44.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in MeCN (1.5 ml) werden CeCl₃•7H₂O (55.4 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq) und NaI (19.7 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von 0.2 M HCl wird der pH-Wert auf pH < 7 eingestellt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Methode D: CeCl₃•7H₂O und EtSH^{[129],[128]}

Zu einer Lösung aus 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (43.6 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in MeCN (1.0 ml) werden CeCl₃•7H₂O (60.0 mg, 0.16 mmol, 1.6 eq) und EtSH (29.3 µl, 0.41 mmol, 4.05 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zunächst 20 h bei RT gerührt. Über DC-Kontrolle wird festgestellt, dass es nicht zum Stoffumsatz kam, deshalb wird für 4 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von 0.2 M HCl wird der pH-Wert auf $\text{pH} < 7$ eingestellt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Zu einer Lösung aus 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (60.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in MeCN (1.2 ml) werden $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (135 mg, 0.36 mmol, 3.0 eq) und EtSH (70.2 μl , 0.97 mmol, 8.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h auf 90 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt. Durch Zugabe von 0.2 M HCl wird der pH-Wert auf $\text{pH} < 7$ eingestellt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **17** (13.0 mg, 0.03 mmol, 28% stark verunr.) als gelbes Öl erhalten.

[DC: 100% EtOAc, $R_f = 0.11$]

Methode E: CeCl_3

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (60.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 21** mit CeCl_3 wfr. (43.5 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq) in MeCN (1.2 ml) für 4 h auf 90 °C erhitzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird **17** (36.0 mg, 0.09 mmol, 78% leicht verunr.) als gelbes Öl erhalten.

[DC: 1% EtOH/EtOAc, $R_f = 0.13$]

Methode F: $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ ^[128]

Unter N_2 -Atmosphäre wird 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (45.8 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in Nitromethan (0.6 ml) gelöst und $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ (1.00 mg, 1.7 μmol , 0.017 eq) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 5 h auf 60 °C erhitzt. Da danach durch DC-Kontrolle kein Umsatz zu erkennen war, wird ein weiteres Äquivalent $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ (55.8 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 20 h bei 60 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenscht (10 ml) und mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am

Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Variante 3: mit anderen Lewis Säuren

Methode A: AlCl₃ und EtSH^[129]

Zu einer Lösung von 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (40.7 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (1 ml) werden EtSH (29.3 µl, 0.41 mmol, 4.05 eq) und AlCl₃ (3.3 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht (10 ml) und mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird kein Produkt **17** erhalten.

Methode B: SnCl₂^[180]

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (49.4 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird unter Argonatmosphäre in abs. CH₂Cl₂ (1.0 ml) vorgelegt. Es werden SnCl₂ wfr. (8.0 mg, 0.04 mmol, 0.4 eq), Anisol (16.4 µl, 0.15 mmol, 1.5 eq) und TMSCl (38.6 µl, 0.30 mmol, 3.02 eq) zugegeben. Nachdem 6 h bei RT gerührt wird, ist ein geringfügiger Umsatz auf der DC erkennbar. Es wird ein weiteres Äquivalent SnCl₂ wfr. (24.3 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq) zugegeben und für weitere 20 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht (10 ml) und mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:99) wird kein Produkt **17** erhalten.

Methode C: SnCl₄^[181]

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (47.9 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird unter Argonatmosphäre in abs. CH₂Cl₂ (1.0 ml) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Thiophenol (15.0 µl, 0.15 mmol, 1.5 eq) und SnCl₄ (12.3 µl, 0.105 mmol, 1.05 eq) werden zugegeben. Es wird 2 h bei –78 °C, danach 2 h bei –50 °C und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequentscht (10 ml) und mit CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Methode D: POCl₃^[130]

Zu einer Lösung aus 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (45.3 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in 1,2-Dichlorethan (1.0 ml) wird POCl₃ (4.56 µl, 0.05 mmol, 0.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, da bei DC-Kontrolle kein vollständiger Umsatz zu erkennen war, wird weiteres POCl₃ (4.56 µl, 0.05 mmol, 0.5 eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 20 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (1 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.

Variante 4: mit Säure

Methode A: Essigsäure^[178]

4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (255 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq) wird in Essigsäure (5.2 ml) gelöst und über Nacht auf 90 °C erhitzt.

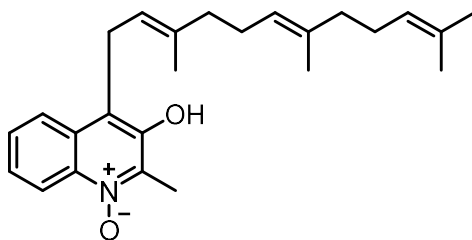
Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (15 ml) gequentscht und mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) wird **17** (147mg, 0.39 mmol, 75% leicht verunr.) als beiger Feststoff erhalten.

[DC: 100% EtOAc, R_f = 0.08]

Methode B: Trifluoressigsäure^[200]

Zu einer Lösung aus 4-Farnesyl-3-((*para*-methoxybenzyl)oxy)-2-methylchinolin-*N*-oxid (**312**) (48.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) wird die Trifluoressigsäure (0.5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 20 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (10 ml) gequentscht und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 40 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **17** erhalten.



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.54 (s, 1 H, OH), 8.50 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.61–7.55 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.10–5.07 (m, 1 H, CH), 4.99 – 4.94 (m, 2 H, 2x CH), 3.73 (d, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂-Chinolin), 2.56 (s, 3 H, CH₃), 2.01–1.77 (m, 8 H, 2x CH₂CH₂), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 1.58 (s, 3 H, CH₃), 1.48 (s, 3 H, CH₃), 1.46 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 146.6, 139.8, 136.8, 135.3, 134.3, 130.5, 127.8, 127.1, 126.6, 124.1, 124.0, 123.6, 122.1, 119.6, 119.3, 39.1, 39.0, 26.1, 25.8, 25.4, 23.6, 17.4, 16.3, 15.7, 12.6.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.72 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.62–7.55 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.22–5.19 (m, 1 H, CH), 5.08–5.03 (m, 2 H, 2x CH), 3.79 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂-Chinolin), 2.62 (s, 3 H, CH₃), 2.10–1.92 (m, 8 H, 2x CH₂CH₂), 1.86 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (s, 3 H, CH₃), 1.57 (s, 3 H, CH₃), 1.56 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 147.2, 142.0, 139.4, 137.0, 135.7, 131.4, 128.0, 127.6, 127.3, 124.3, 123.6, 123.5, 122.5, 120.3, 119.9, 39.7, 39.6, 26.7, 26.3, 25.7, 24.6, 17.7, 16.6, 16.1, 12.4.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₅ H ₃₃ NO ₂	379.2511	
[M+H] ⁺	380.2584	380.2583

HPLC-Messung unter Normalphasenbedingungen: t_R = 33.1 min

Versuch 77: Geranyl-Aurachin A (322)

Methode A:^[183]

Molsieb 4Å (13.3 mg) wird zusammen mit CaH₂ (9.7 mg, 2.3 mmol, 2.11 eq) und Kieselgel 0.04-0.063 mm (8.2 mg) unter Argonatmosphäre in wfr. CH₂Cl₂ (4.1 ml) suspendiert und auf –20 °C gekühlt. Ti(O*i*Pr)₄ (33.1 μ l, 0.11 mmol, 1.0 eq) wird zugegeben und 5 min bei –20 °C gerührt. Das in wfr. CH₂Cl₂ (0.81 ml) gelöste L(+)-DET (18.7 μ l, 0.11 mmol, 1.0 eq) wird bei –20 °C zur Ti(O*i*Pr)₄/CH₂Cl₂ Suspension zugetropft. Es wird 10 min. bei –20 °C gerührt. 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**93**) (34.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) wird unter Argonatmosphäre in wfr. CH₂Cl₂ (0.81 ml) gelöst und bei –20 °C in die Reaktionsmischung überführt.

Danach wird diese auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan ($39.6\text{ }\mu\text{l}$, 0.22 mmol , 2.0 eq) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 60 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Zur Aufarbeitung wird auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und eine 10%ige L(+)-Weinsäurelösung (4.0 ml) wird hinzugefügt. Nach 20 min wird auf RT aufgetaut und 1 h gerührt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 20\text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H_2O (40 ml) und ges. NaCl-Lösung (60 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, 1% EtOH/EtOAc) wird kein Produkt **322** erhalten.

Methode B:^[184]

4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**93**) (31.0 mg , 0.10 mmol , 1.0 eq) wird unter Argonatmosphäre in wfr. CH_2Cl_2 (1.0 ml) gelöst. L(+)-DET (0.07 ml , 0.41 mmol , 4.1 eq) und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.06 ml , 0.19 mmol , 1.9 eq) werden zugegeben. Es wird 5 min. bei RT gerührt, bevor das *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan (0.05 ml , 0.27 mmol , 2.7 eq) zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit dest. H_2O (10 ml) gequenscht und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach der Aufarbeitung wird kein Produkt **322** erhalten.

Methode C:^[186]

Zu einer Lösung aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ($66.0\text{ }\mu\text{l}$, 0.22 mmol , 2.2 eq) unter Argonatmosphäre in wfr. CH_2Cl_2 (1.00 ml) wird bei $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ L(+)-DET ($50.0\text{ }\mu\text{l}$, 0.29 mmol , 2.9 eq) zugegeben. Es wird 5 min bei $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor die Lösung des 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**93**) (34.9 mg , 0.11 mmol , 1.0 eq) in wfr. CH_2Cl_2 (0.3 ml) zugetropft wird. Danach wird das *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan ($90.0\text{ }\mu\text{l}$, 0.5 mmol , 5.0 eq) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 20 h bei $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Zur Aufarbeitung wird 10%ige Weinsäurelösung (1.00 ml) hinzugefügt und 30 min bei $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird auf RT aufgetaut und 60 min gerührt. Die organische Phase wird mit dest. H_2O (20 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der gelbe Rückstand wird in Et_2O (8.0 ml) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wird 1 M NaOH-Lösung (1.0 ml) zugegeben und 25 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Etherphase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (20 ml), über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:99) wird kein Produkt **322** erhalten.

Methode D:^[132]

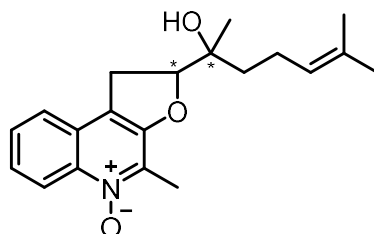
Zu der Lösung des 4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxids (**93**) (20.9 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) in wfr. CH₂Cl₂ (1.00 ml) wird unter Argonatmosphäre VO(acac)₂ (0.80 mg, 0.003 mmol, 0.04 eq) zugegeben. Nachdem 5 min gerührt wurde, werden *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan (23.6 µl, 0.13 mmol, 1.8 eq) und TFA (3.83 µl, 0.05 mmol, 0.7 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 6 h auf 40 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird auf RT abgekühlt und mit dest. H₂O (10 ml) gequentscht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:99) wird kein Produkt **322** erhalten.

Methode E:

4-Geranyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**93**) (47.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 22** mit Ti(O*i*Pr)₄ (0.09 ml, 0.30 mmol, 2.0 eq), L(+)-DET (0.06 ml, 0.36 mmol, 2.4 eq), *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan (0.14 ml, 0.76 mmol, 5.0 eq) und Dimethylsulfid (0.04 ml, 0.60 mmol, 4.0 eq) in wfr. CH₂Cl₂ (1.51 ml) bei 0 °C umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:99) wird **322** (14.0 mg, 0.04 mmol, 28%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 1:99, R_f=0.08]



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.65–7.55 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.15–5.11 (m, 1 H, CH), 4.66 (s, 1 H, OH), 4.92 (dd, *J* = 9.4, 8.4 Hz, 1 H, CH), 3.48 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 2 H, CH₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃), 2.15–2.02 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.66 (s, 3 H, CH₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃), 1.17 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 152.8, 136.9, 133.7, 130.7, 128.3, 126.6, 124.7, 124.4, 124.1, 119.6, 116.9, 90.1, 71.9, 38.3, 28.6, 25.5, 21.6, 21.5, 17.5, 11.9.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.68–8.66 (m, 1 H, Ar-), 7.61–7.54 (m, 3 H, 3x Ar-H), 5.17–5.14 (m, 1 H, CH), 4.93 (dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz, 1 H, CH), 3.55 und 3.46 (je dd, *J* = 16.5, 9.3 Hz, je 1 H, CH₂), 2.59 (s, 3 H, CH₃), 2.28–2.07 (4 H, CH₂CH₂), 1.71 (s, 3 H, CH₃), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 1.39 (s, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 152.7, 137.8, 135.2, 132.5, 128.3, 127.1, 124.7, 123.9, 123.4, 120.4, 118.1, 90.6, 73.5, 37.4, 29.2, 25.7, 22.7, 21.9, 17.7, 12.1.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	327.1834	
[M+H] $^+$	328.1907	328.1911

HPLC-Messung unter Normalphasenbedingungen: t_R = 34.4 min

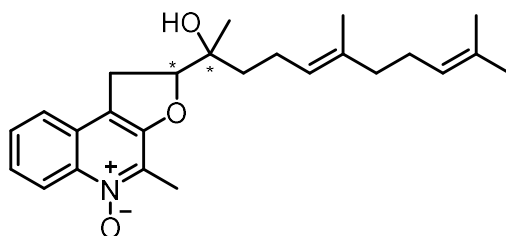
HPLC-Messung auf Umkehrphase: t_R = 3.6 min

HPLC-Messung auf chiraler Phase: siehe Kapitel 4.9

Versuch 78: Aurachin A (**18**)

4-Farnesyl-3-hydroxy-2-methylchinolin-*N*-oxid (**17**) (37.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wird gemäß **AAV 22** mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.06 ml, 0.20 mmol, 2.0 eq), *L*(+)-DET (0.04 ml, 0.24 mmol, 2.4 eq), *tert*-BuOOH 5.5 M in Decan (0.09 ml, 0.49 mmol, 5.0 eq) und Dimethylsulfid (0.03 ml, 0.39 mmol, 4.0 eq) in CH_2Cl_2 (1.1 ml) bei -10°C umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 2:8) wird **18** (11.0 mg, 0.03 mmol, 28%) als gelbes Öl erhalten.

[DC: *n*-Hexan/EtOAc 2:8, R_f = 0.06]



^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.65–7.55 (m, 2 H, 2x Ar-H), 5.16–5.12 (m, 1 H, CH), 5.08–5.05 (m, 1 H, CH), 4.92 (dd, J = 9.4, 8.6 Hz, 1 H, CH), 4.66 (s, 1H, OH), 3.48 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H, CH_2), 2.46 (s, 3 H, CH_3), 2.15–1.91 (m, 8 H, 2x CH_2CH_2), 1.62 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, CH_3), 1.55 (s, 3 H, CH_3), 1.17 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 152.9, 136.9, 134.3, 133.7, 130.7, 128.3, 126.6, 124.5, 124.4, 124.1, 119.6, 116.8, 90.1, 71.9, 39.2, 38.3, 28.6, 26.2, 25.5, 21.6, 21.4, 17.5, 15.8, 12.0. Ein Signal liegt im Grundrauschen des Spektrums.

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.69–8.66 (m, 1 H, Ar-H), 7.60–7.54 (m, 3 H, 3x Ar-H), 5.19–5.15 (m, 1 H, CH), 5.11–5.08 (m, 1 H, CH), 4.93 (dd, J = 9.3, 9.3 Hz, 1 H, CH), 3.55 und 3.43 (je

dd, $J = 16.5, 9.3$ Hz, je 1 H, CH₂), 2.59 (s, 3 H, CH₃), 2.25–1.99 (m, 8 H, 2x CH₂CH₂), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (s, 3 H, CH₃), 1.61 (s, 3 H, CH₃), 1.39 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 152.7, 137.8, 136.1, 135.1, 131.5, 128.3, 127.1, 124.7, 124.1, 123.7, 123.4, 120.4, 117.9, 90.5, 73.5, 39.7, 37.6, 29.2, 26.6, 25.7, 22.7, 21.9, 17.7, 16.1, 12.1.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₅ H ₃₃ NO ₃	395.2460	
[M+H] ⁺	396.2533	396.2529

HPLC-Messung unter Normalphasenbedingungen: $t_R = 29.2$ min

HPLC-Messung auf Umkehrphase: $t_R = 7.9$ min

HPLC-Messung auf chiraler Phase: siehe Kapitel 4.10

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher für die interessante Themenstellung, sowie die stete Unterstützung und die hilfreiche Diskussionsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Johann Jauch für die Unterstützung und Begutachtung meiner Arbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei Joachim Kriesamer und Thomas Scherer für ihre schnelle und unkomplizierte Hilfestellungen bei den unterschiedlichsten Problemen mit den verschiedensten Laborgeräten bedanken.

Herrn Dr. Josef Zapp danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Herrn Dr. Klaus Hollemeyer, von der Servicestelle Massenspektrometrie, danke ich für das Aufnehmen der hochauflösten Massenspektren.

Meinen Arbeitskollegen Lisa Marx, Sarah Bauspieß, Tobias Sauter und Yannik Kiefer danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die stetige Hilfsbereitschaft. Lisa danke ich auch für das Aushalten meiner manchmal nicht so guten Laune, wegen meiner zeitweiligen Hungerattacken 😊. Außerdem möchte ich mich noch bei meinem ehemaligen Laborkollegen Daniel Meidlinger, für die gute Zusammenarbeit, sowie die zahlreichen Ratschläge und Hilfestellungen zu Beginn meiner Promotion, bedanken. Tobias Wiehn und Etienne Bickel danke ich für die präparative Unterstützung in Form von Vertiefungs- bzw. Bachelor-Arbeiten.

Danke für die schöne und lehrreiche Zeit in unserem Arbeitskreis.

Den Mitgliedern des AK Jauch, Sebastian Frey, Julian Lenhof, Tobias Jung, Danjano Trenz, David Hartmann und Julien König sowie den ehemaligen Mitarbeitern Eva Feidt und Stefanie Schmitt, danke ich für die Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima auf unserem Stockwerk.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre Unterstützung, ihre Motivation und Geduld während meines Studiums und meiner Promotion. Außerdem möchte ich meinem Schatz für die Ablenkung und die vielen Aufmunterung, wenn mal wieder nicht alles so lief wie es geplant war, und seiner unendlichen Geduld mit mir, Danke sagen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, Second Edition, Wiley VCH, **2011**.
- [2] A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, Second Edition, WILEY-VCH, **2011**, p. 35-62.
- [3] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Third Edition, WILEY-VCH, **2012**, p. 474-481.
- [4] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Third Edition, WILEY-VCH, **2012**, p. 463-473.
- [5] A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, Second Edition, WILEY-VCH, **2011**, p. 63-105.
- [6] M. Scharlt, A. Gessler, A. von Eckardstein, *Biochemie Und Molekularbiologie Des Menschen*, Elsevier, **2009**.
- [7] B. Kunze, T. Kemmr, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 454–461.
- [8] K. Gerth, R. Jansen, G. Reifenstahl, G. Höfle, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Thierbach, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1150–1156.
- [9] B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 258–265.
- [10] L. Dejon, Dissertation: Synthese von Aurachin D Und Derivaten Aus Stigmatella Aurantiaca, Universität des Saarlandes, **2013**.
- [11] D. Pistorius, Y. Li, A. Sandmann, R. Müller, *Mol. Biosyst.* **2011**, *7*, 3308–3315.
- [12] T. Friedrich, P. Van Heek, H. Leif, T. Ohnishi, E. Forche, B. Kunze, R. Jansen, W. Trowitzsch-Kienast, G. Höfle, H. Reichenbach, et al., *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 691–698.
- [13] B. Meunier, S. A. Madgwick, W. Oettmeier, P. R. Rich, *Biochemistry* **1995**, *34*, 1076–1083.
- [14] W. Oettmeier, R. Dostatni, C. Majewski, G. Hoefle, T. Fecker, B. Kunze, H. Reichenbach, *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **1990**, *45*, 322–328.
- [15] A. Sandmann, J. Dickschat, H. Jenke-kodama, B. Kunze, E. Dittmann, R. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2712–2716.
- [16] G. Höfle, B. Böhlendorf, T. Fecker, F. Sasse, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1967–1969.
- [17] R. V. Heinzelman, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Academic Press New York And London, **1972**.
- [18] “Nadifloxacin,” can be found under <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Nadifloxacin>, **2014**.
- [19] Y. Nakayama, M. Hayashi, K. Yoshikawa, K. Mochida, T. Unemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *10*, 1064–1067.
- [20] A. Sandmann, J. Dickschat, H. Jenke-Kodama, B. Kunze, E. Dittmann, R. Müller,

- Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2768–2772.
- [21] G. Höfle, B. Kunze, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1843–1849.
- [22] Y. Katsuyama, K. Harmrolfs, D. Pistorius, Y. Li, R. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9437–9440.
- [23] J. Nachtigall, K. Schneider, G. Nicholson, M. Goodfellow, H. Zinecker, J. F. Imhoff, R. D. Süßmuth, H. P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 567–569.
- [24] W. Kitagawa, T. Tamura, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 680–682.
- [25] M. Zhang, C. L. Yang, Y. S. Xiao, B. Zhang, X. Z. Deng, L. Yang, J. Shi, Y. S. Wang, W. Li, R. H. Jiao, et al., *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 853–855.
- [26] T. Eicher, Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Third Edition, WILEY-VCH, **2012**, p. 386–406.
- [27] S. M. Sarkar, Y. Taira, A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 923–927.
- [28] R. D. Larsen, D. Cai, *Science of Synthesis Heteroarenes and Related Ring Systems Product Class 3: Quinolines*, Thieme-Verlag, **2005**.
- [29] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Third Edition, WILEY-VCH, **2012**, p. 360–363.
- [30] D. Spitzner, *Science of Synthesis Heteroarenes and Related Ring Systems Product Class 1: Pyridines*, Volume 15, Thieme, **2005**, p. 11–284.
- [31] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Third Edition, WILEY-VCH, **2012**, p. 345–360.
- [32] J. D. Lounsdon, G. Tennant, *Q. Rev., Chem. Soc.* **1964**, 389.
- [33] J. D. Lounsdon, I. Wellings, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3470–3473.
- [34] Y. Wang, L. Zhang, *Synthesis* **2015**, *47*, 289–305.
- [35] R. H. Reitsema, *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 43–68.
- [36] T. Melzer, Staatsexamens-Arbeit: Synthese von Aurachin-Derivaten Zu Gezielten Biosynthesestudien, Universität des Saarlandes, **2012**.
- [37] X. W. Li, J. Herrmann, Y. Zang, P. Grellier, S. Prado, R. Müller, B. Nay, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1551–1558.
- [38] D. Lamberty, Bachelorarbeit: Synthese von “Geranyl-Geranyl-Aurachin D,” Universität des Saarlandes, **2014**.
- [39] M. Enomoto, W. Kitagawa, Y. Yasutake, H. Shimizu, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2014**, *78*, 1324–1327.
- [40] H. R. Nasiri, M. G. Madej, R. Panisch, M. Lafontaine, J. W. Bats, C. R. D. Lancaster, H. Schwalbe, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9530–9541.
- [41] T. L. Cover, M. J. Blaser, *Gastroenterology* **1999**, *117*, 257–261.
- [42] R. M. J. Peek, M. J. Blaser, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 28–37.

- [43] Z. Ge, Y. Feng, C. A. Dangler, S. Xu, N. S. Taylor, J. G. Fox, *Microb. Pathog.* **2000**, *29*, 279–287.
- [44] C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Wu, L. Zhang, X. Chen, P. A. Escarpe, D. B. Mendel, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2451–2460.
- [45] R. A. Weingarten, M. E. Taveirne, J. W. Olson, *J. Bacteriol.* **2009**, *191*, 5293–5300.
- [46] C. R. D. Lancaster, *Encyclopedia of Biological Chemistry*, Academic Press, **2013**.
- [47] C. R. D. Lancaster, *Respiration in Archaea and Bacteria*, Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands, **2004**.
- [48] E. Fournier, A. Nikolaev, H. R. Nasiri, J. Hoeser, T. Friedrich, P. Hellwig, F. Melin, *Bioelectrochemistry* **2016**, *111*, 109–114.
- [49] S. Jünemann, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1321*, 107–127.
- [50] V. B. Borisov, R. B. Gennis, J. Hemp, M. I. Verkhovsky, *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, *1807*, 1398–1413.
- [51] V. B. Borisov, E. Forte, A. Davletshin, D. Mastronicola, P. Sarti, G. A., *FEBS Lett.* **2013**, *587*, 2214–2218.
- [52] A. Giuffrè, V. B. Borisov, M. Arese, P. Sarti, E. Forte, *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1837*, 1178–1187.
- [53] M. Berney, T. E. Hatmann, W. R. Jacobs, *Am. Soc. Microbiol.* **2014**, *5*, e01275-14.
- [54] T. Mogi, H. Ui, K. Shiomi, S. Ōmura, H. Miyoshi, K. Kita, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2009**, *1787*, 129–133.
- [55] L. Cunningham, M. Pitt, H. D. Williams, *Mol. Microbiol.* **1997**, *24*, 579–591.
- [56] A. Quesada, M. I. Guijo, F. Merchán, B. Blázquez, M. I. Igeño, R. Blasco, *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 5118–5124.
- [57] H. Miura, T. Mogi, Y. Ano, C. T. Migita, M. Matsutani, T. Yakushi, K. Kita, K. Matsushita, *J. Biochem.* **2013**, *153*, 535–545.
- [58] V. B. Borisov, M. I. Verkhovsky, *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *118*, 65–67.
- [59] P. Hellwig, F. Melin, “Applied and developed methods - Protein Film Voltammetry,” can be found under <http://complex-matter.unistra.fr/en/research-teams/laboratory-of-bioelectrochemistry-and-spectroscopy/research-axes/applied-and-developed-methods/>, **2019**.
- [60] B. Meunier, S. A. Madgwick, E. Reil, W. Oettmeier, P. R. Rich, *Biochemistry* **1995**, *34*, 1076–1083.
- [61] D. Szamosvári, T. Böttcher, *Synlett* **2018**, *29*, 542–547.
- [62] D. Szamosvári, T. Böttcher, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 7377–7381.
- [63] F. Lépine, S. Milot, E. Déziel, J. He, L. G. Rahme, *J. Am. Soc. Mass Spectrom. Chem.* **2004**, *15*, 862–869.
- [64] L. Stief, Masterarbeit: Aufbau 4-Prenylierter Chinoline Durch Suzuki-Kupplung, Universität des Saarlandes, **2015**.

- [65] L. Biondo, Bachelorarbeit: Synthese von Aurachin A/B Und Derivaten, Universität des Saarlandes, **2013**.
- [66] K. Janz, N. Kaila, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8874–8877.
- [67] H. Hattori, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6980–6983.
- [68] L. Campeau, D. R. Stuart, J. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306.
- [69] P. N. Preston, G. Tennant, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 627–677.
- [70] R. Bujok, Z. Wróbel, K. Wojciechowski, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1014–1018.
- [71] K. Takahashi, S. Kuwahara, M. Enomoto, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2017**, *81*, 1466–1469.
- [72] J. A. Marshall, R. K. Hann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6753–6757.
- [73] H. Kigoshi, M. Ojika, Y. Shizuri, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3789–3792.
- [74] B. Von Tollens, R. Fittig, *Liebigs Ann.* **1864**, *131*, 303–323.
- [75] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- [76] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- [77] T. Nelson, R. Crouch, *Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Synthesis: The Ullmann Reaction in Organic Reactions*, Wiley VCH, New Jersey, **2004**.
- [78] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [79] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [80] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
- [81] H. Suginome, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 761–764.
- [82] T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 891–694.
- [83] T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201–2208.
- [84] T. Moriya, T. Furuuchi, N. Miyaura, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7961–7968.
- [85] T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034–5037.
- [86] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [87] A. Suzuki, *Chem. Commun.* **2005**, 4759–4763.
- [88] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- [89] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985.
- [90] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- [91] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749–1758.

- [92] M. Prieto, E. Zurita, E. Rosa, L. Muñoz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812–6820.
- [93] N. Zhang, D. J. Hoffman, N. Gutsche, J. Gupta, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5956–5964.
- [94] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- [95] C. Amatore, A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 511–528.
- [96] S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584–3591.
- [97] C. Amatore, A. Jutand, G. Meyer, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *273*, 76–84.
- [98] S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov, *Organometallics* **2012**, *31*, 2302–2309.
- [99] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215–7216.
- [100] M. Cong, Y. Fan, J. M. Raimundo, J. Tang, L. Peng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4074–4077.
- [101] C. Amatore, A. Jutand, A. Thuilliez, *Organometallics* **2001**, *20*, 3241–3249.
- [102] D. Blakemore, *R. Soc. Chem.* **2016**, *1*, 1–69.
- [103] A. Taheri Kal Koshvandi, M. M. Heravi, T. Momeni, *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 1–59.
- [104] Y. S. Wagh, D. N. Sawant, P. J. Tambade, K. P. Dhake, B. M. Bhanage, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2414–2421.
- [105] G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernández-Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827–828.
- [106] M. Pourshahbaz, M. Irandoust, E. Rafiee, M. Joshaghani, *Polyhedron* **2009**, *28*, 609–613.
- [107] H. Tsue, H. Fujinami, T. Itakura, R. Tsuchiya, K. Kobayashi, H. Takahashi, K. Hirao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3677–3683.
- [108] H. Latscha, H.; Kazmaier, U.; Klein, *Organische Chemie - Chemie Basiswissen II*, 6. vollständig überarbeitete Auflage, Springer-Verlag, **2008**, p. 125.
- [109] D. C. Gerbino, S. D. Mandolesi, H.-G. Schmalz, J. C. Podestá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3964–3972.
- [110] J. Mikusek, J. Nugent, J. S. Ward, B. D. Schwartz, A. D. Findlay, J. S. Foot, M. G. Banwell, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3984–3987.
- [111] A. Píala, D. Mayi, S. T. Handy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4147–4154.
- [112] D. De, D. J. Krogstad, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 879–882.
- [113] S. Wendeborn, T. Winkler, I. Foisy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6387–6391.
- [114] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
- [115] K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363.

- [116] C. Dietrich-buchecker, J. Sauvage, L. D. C. Organo-minrrale, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3395–3396.
- [117] H. Ma, X. Wang, M. Deng, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2477–2485.
- [118] D. J. Wallace, C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6987–6990.
- [119] O. Lohse, P. Thevenin, E. Waldvogel, *Synlett* **1999**, 45–48.
- [120] R. N. Adamek, C. V. Credille, B. L. Dick, S. M. Cohen, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2018**, 23, 1129–1138.
- [121] Q. Ding, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1850–1854.
- [122] H. P. Kokatla, D. Sil, H. Tanji, U. Ohto, S. S. Malladi, L. M. Fox, T. Shimizu, S. A. David, *ChemMedChem* **2014**, 9, 719–723.
- [123] P. J. Kocieński, *Protecting Groups*, Third Edition, Thieme-Verlag, **2005**.
- [124] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley VCH, **2006**, p. 367-423.
- [125] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021–3028.
- [126] A. Cappa, E. Marcantoni, E. Torregiani, G. Bartoli, M. C. Bellucci, M. Bosco, L. Sambri, *J. Org. Chem.* **1999**, 65, 5696–5699.
- [127] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287–8288.
- [128] A. De Nino, G. Bartoli, A. Procopio, M. Nardi, L. Maiuolo, A. Tagarelli, R. Dalpozzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2176–2180.
- [129] A. Bouzide, G. Sauvé, *Synlett* **1997**, 1153–1154.
- [130] A. Ilangoan, S. Saravanakumar, S. Malayappasamy, G. Manickam, *RSC Adv.* **2013**, 3, 14814–14828.
- [131] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, First Edition, Elsevier Academic Press, **2005**, p. 408.
- [132] A. Scettri, A. Lattanzi, *Synlett* **2002**, 6, 942–946.
- [133] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137.
- [134] S. B. Blunt, T.-B. Chen, D. F. Wiemer, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1400–1403.
- [135] Z. Xie, Y. Hu, Y. Li, Y. Li, *J. Chem. Res.* **2009**, 2002, 293–294.
- [136] J. J. Dunsford, K. J. Cavell, *Organometallics* **2014**, 33, 2902–2905.
- [137] J. I. Van Der Vlugt, M. A. Siegler, M. Janssen, D. Vogt, A. L. Spek, *Organometallics* **2009**, 28, 7025–7032.
- [138] E. Peyroux, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1075–1082.
- [139] W. T. Spencer, A. J. Frontier, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7730–7736.
- [140] I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3813–3818.
- [141] H. H. Liu, H. H. Liu, R. Li, H. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 415–418.

- [142] M. Kuriyama, S. Matsuo, M. Shinozawa, O. Onomura, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2716–2719.
- [143] S. El Hankari, A. El Kadib, A. Finiels, A. Bouhaouss, J. J. E. Moreau, C. M. Crudden, D. Brunel, P. Hesemann, *Chem. - Eur. J.* **2011**, 17, 8984–8994.
- [144] L. Chen, S. Chen, C. Michoud, *Thiazolinone 3,4-Disubstituted Quinolines*, **2006**, Pub. No.: US 2006/0004046A1.
- [145] R. M. Cross, A. Monastyrskiy, T. S. Mutka, J. N. Burrows, D. E. Kyle, R. Manetsch, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7076–7094.
- [146] R. M. Cross, R. Manetsch, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8654–8657.
- [147] H. R. Nasiri, F. Melin, *Inhibition Studies of the Bd-Oxidase from E. Coli by Means of Cyclic Voltammetry*, **2018**.
- [148] V. S. Gopinath, J. Pinjari, R. T. Dere, A. Verma, P. Vishwakarma, R. Shivahare, M. Moger, P. S. Kumar Goud, V. Ramanathan, P. Bose, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 527–536.
- [149] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles Structures, Reactions, Synthesis and Applications*, WILEY-VCH, **2006**.
- [150] R. J. Bergeron, J. Wiegand, W. R. Weimar, J. R. T. Vinson, J. Bussenius, G. W. Yao, J. S. McManis, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 95–108.
- [151] L. V. Gol'tsova, V. P. Lezina, V. I. Kuz'min, L. D. Smirnov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, 1522–1524.
- [152] L. D. Smirnov, N. A. Andronova, V. P. Lezina, B. E. Zaitsev, K. M. Dyumaev, *Bull. Acad. Sci. USSR* **1971**, 20, 400–402.
- [153] "Superstable Pd(0) Catalyst," can be found under <http://www.superstablepd.com/index.php/page-product>, **2016**.
- [154] H. Y. Sagong, A. Parhi, J. D. Bauman, D. Patel, R. S. K. Vijayan, K. Das, E. Arnold, E. J. Lavoie, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 547–550.
- [155] R. Paterna, V. André, M. T. Duarte, L. F. Veiros, N. R. Candeias, P. M. P. Gois, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6280–6290.
- [156] D. Meidlinger, *Schützung Mit Ethoxymethylchlorid*, **2015**.
- [157] R. Sanz, M. P. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fañanás, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6548–6551.
- [158] G. van Look, G. Simchen, J. Heberle, *Fluka Chemie AG* **1995**.
- [159] K. Kojima, M. Kimura, S. Ueda, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7512–7520.
- [160] A. Reynal, J. Etxebarria, N. Nieto, S. Serres, E. Palomares, A. Vidal-Ferran, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1360–1365.
- [161] A. Vass, J. Dudás, L. Borbély, F. Haász, P. Jekkel, *A New Process for the Preparation of Phenolic Hydroxy-Substituted Compounds*, **2006**, Pub. No.: WO/2006/061666.
- [162] D. Meidlinger, Dissertation: Enantioselektive Synthesen von Isoplagiochinen Durch Atropselektive Heck-Reaktionen, Universität des Saarlandes, **2016**.
- [163] S. C. Tzeng, Y. C. Liu, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, 32, 7–13.

- [164] M. Majeed, *A Process for the Synthesis of Biologically Active Oxygenated Compounds by Dealkylation of the Corresponding Alkyllethers*, **2008**, Pub. No.: WO 2008/091379 (A1).
- [165] P. E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3281–3284.
- [166] A. B. Pinkerton, P. M. Hershberger, S. Peddibholta, P. R. Maloney, M. P. Hedrick, *Small Molecule Agonists of Neurotensinreceptor 1*, **2015**, Pub. No.: WO/2015/200534.
- [167] M. Baloch, D. Roy, S. Bensaid, V. Guerchais, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4454–4462.
- [168] A. Soni, A. Dutt, V. Sattigeri, I. A. Cliffe, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1852–1857.
- [169] H. Wang, Y. Ma, H. Tian, A. Yu, J. Chang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2014**, 70, 2669–2673.
- [170] T. A. Gschneidner, K. Moth-Poulsen, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5426–5429.
- [171] T. Bara, *HCV NS3 Protease Inhibitors*, **2014**, Pub. No.: WO 2014/025736 (A1).
- [172] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885–888.
- [173] C. M. Diaper, W. P. D. Goldring, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3949–3956.
- [174] M. A. Rahim, S. Matsumura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7307–7309.
- [175] Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5393–5396.
- [176] B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2371–2374.
- [177] A. Srikrishna, R. Viswajanani, J. A. Sattigeri, D. Vijaykumar, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5961–5962.
- [178] K. J. Hodgetts, T. W. Wallace, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1151–1155.
- [179] H. K. Chenault, J. Dahmer, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6354–6364.
- [180] T. Akiyama, H. Shima, S. Ozaki, *Synlett* **1992**, 415–416.
- [181] W. Yu, M. Su, X. Gao, Z. Yang, Z. Jin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4015–4017.
- [182] S. Fletcher, P. T. Gunning, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4817–4819.
- [183] Z. Xie, Y. Hu, Y. Li, Y. Li, *J. Chem. Res.* **2002**, 2002, 293–294.
- [184] S. B. Blunt, T. Bin Chen, D. F. Wiemer, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1400–1403.
- [185] S. V. Ley, A. M. Doherty, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 105–108.
- [186] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976.
- [187] B. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 464–465.
- [188] R. M. Cross, R. Manetsch, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8654–8657.
- [189] C. Pidathala, R. Amewu, B. Pacorel, G. L. Nixon, P. Gibbons, W. D. Hong, S. C. Leung, N. G. Berry, R. Sharma, P. A. Stocks, et al., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1831–1843.

- [190] T. Devji, C. Reddy, C. Woo, S. Awale, S. Kadota, D. Carrico-Moniz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5770–5773.
- [191] J. Godeau, S. Olivero, S. Antoniotti, E. Du, S. Antipolis, C. Umr, I. D. C. De Nice, P. Valrose, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3320–3323.
- [192] V. Sridharan, C. Avendaño, J. Menéndez, *Synlett* **2007**, 2007, 881–884.
- [193] R. M. Cross, N. K. Namelikonda, T. S. Mutka, L. Luong, D. E. Kyle, R. Manetsch, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8321–8327.
- [194] G. Dutheuil, M. P. Webster, P. a. Worthington, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6317–6319.
- [195] M. Raducan, R. Alam, K. J. Szabó, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 13050–13053.
- [196] D. Meidlinger, *Einführung Der Carbamoylschutzgruppe*, **2015**.
- [197] M. A. Rahim, S. Matsumura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7307–7309.
- [198] X. Li, J. Li, D. R. Mootoo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4303–4306.
- [199] G. I. Georg, P. M. Mashava, M. W. Milsteadlc, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3151–3154.
- [200] J. D. White, J. C. Amedio, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 736–738.